

Les troubles de l'humeur ou syndromes dépressifs

Toutes les variations de l'humeur ne sont pas pathologiques.

L'humeur est la disposition affective de base qui donne à chacun de nos états d'âme une tonalité agréable ou désagréable oscillant entre les deux pôles extrêmes du plaisir et de la dépression (J. Delay).

Il existe deux aspects dans les pathologies de l'humeur, les états dépressifs et les états d'excitation = états maniaques.

Si un seul état est présent chez un individu, pathologie de l'humeur **unipolaire**
Si les deux types sont présents : pathologie de l'humeur **bipolaire**
(psychose maniaco-dépressive)

Les classifications:

Conceptions classiques un peu caduques

Dépression psychogènes avec facteurs déclenchants (deuil..)
Dépression endogène sans facteurs déclenchants

Conception récente

- Trouble dépressif majeur ou épisode dépressif (trouble aigu d'au moins deux semaines)
- Trouble dysthymique moins symptomatique mais chronique d'au moins deux années
- Troubles bipolaires
 - Age des troubles précoces (18 à 25 ans)
 - Risque de suicide plus important
 - Charge génétique plus importante

SYNDROME DEPRESSIF MAJEUR

Major depressive disorder

«La dépression n'est pas une maladie comme les autres mais, comme les autres, c'est une maladie.»

I) Prévalence des troubles dépressifs

3 à 6% de la population générale au cours d'une année
15 à 20% des personnes présentent au moins un épisode dépressif au cours de leur vie

2X plus élevée chez les femmes que chez les hommes

La dépression est donc une maladie fréquente

II) Gravité des troubles dépressifs

Le risque majeur des états dépressifs est le suicide.

Au cours d'une année, 3% des patients déprimés se suicident, (même si tous les suicides ne sont pas de nature dépressive)

Le suicide est plus fréquent chez les hommes, chez les jeunes adultes ou sujets âgés, dépend de l'isolement affectif, sévérité de l'état dépressif, présence d'idées délirantes). Les pensées ou conduites suicidaires concernent 2/3 des patients déprimés

La dépression est donc une maladie grave

III) Symptomatologie:

- 1) Humeur déprimée presque toute la journée (ou irritabilité chez les enfants et adolescents)**

- 2) Absence d'intérêt ou de plaisir pour la quasi-totalité des activités quotidiennes**

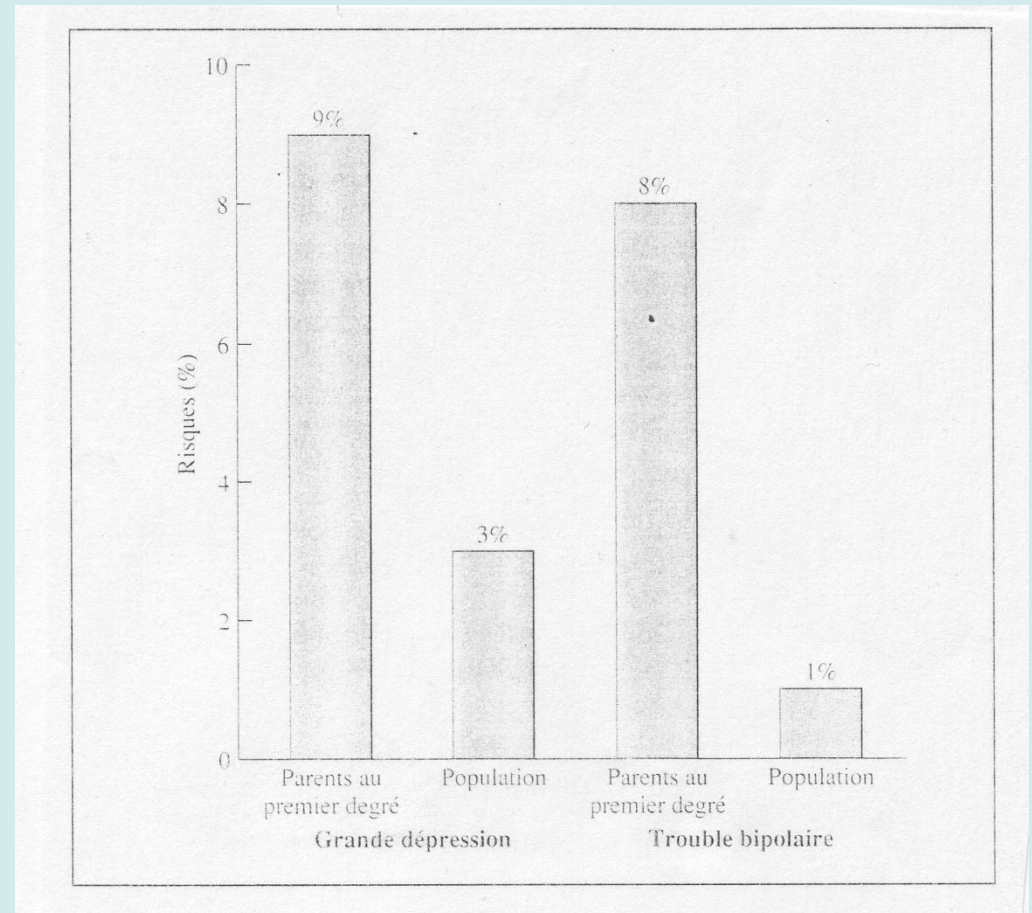
- 3) Augmentation ou diminution de la prise alimentaire
- 4) Insomnie ou sommeil excessif
- 5) Agitation (torsion des mains) ou lenteur des mouvements
- 6) Fatigue ou perte d'énergie
- 7) Sentiments excessifs d'inutilité ou de culpabilité
- 8) Indécision ou difficulté à penser ou se concentrer
- 9) Idées récurrentes de suicide, pensées morbides

Une personne est considérée comme souffrant de dépression quand elle présente au moins cinq des symptômes suivants presque tous les jours pendant au moins deux semaines.

Les symptômes doivent inclure au moins un des deux premiers critères, doivent provoquer une détresse notable ou perturber la vie quotidienne et ne résulter ni de prise de médicaments de drogues, ni d'une maladie, ni d'un deuil

IV) Facteurs favorisant:

A) Génétique



Risque accru trois fois de MDD chez des personnes apparentées au premier degré par rapport à la population générale

(cad si 1 membre de la famille à un MDD, les personnes apparentées ont trois x plus de chances d'en présenter un).

Etudes familiales, pas possible de déterminer si ce risque résulte de facteurs génétiques ou environnementaux

Etude d'adoption: résultats très controversées dans ce cas
(Enfants adoptés par des familles, regarde s'il y a une concordance entre parents et enfants entre l'apparition de maladies
Si oui, facteurs familiaux, Si non facteurs génétiques)

Etude sur les jumeaux, plus convaincantes
Estimation du risque liée à l'hérédité autour de 33%, ce qui est proche des résultats obtenus pour le cholestérol ou la pression artérielle
Concordance plus grande chez les jumeaux monozygotes qu'hétérozygotes

L'hérédité pourrait être est un facteur important, les épisodes dépressifs dans ce cas sont plus récurrents, plus sévères et apparaissent plus tôt.

S'il y a une hérédité, y a t-il un gène incriminé?

les MDD sont des désordres complexes, impliquant sans doute plusieurs gènes, si un seul de ces gènes est altéré, le facteur d'impact doit être modéré.

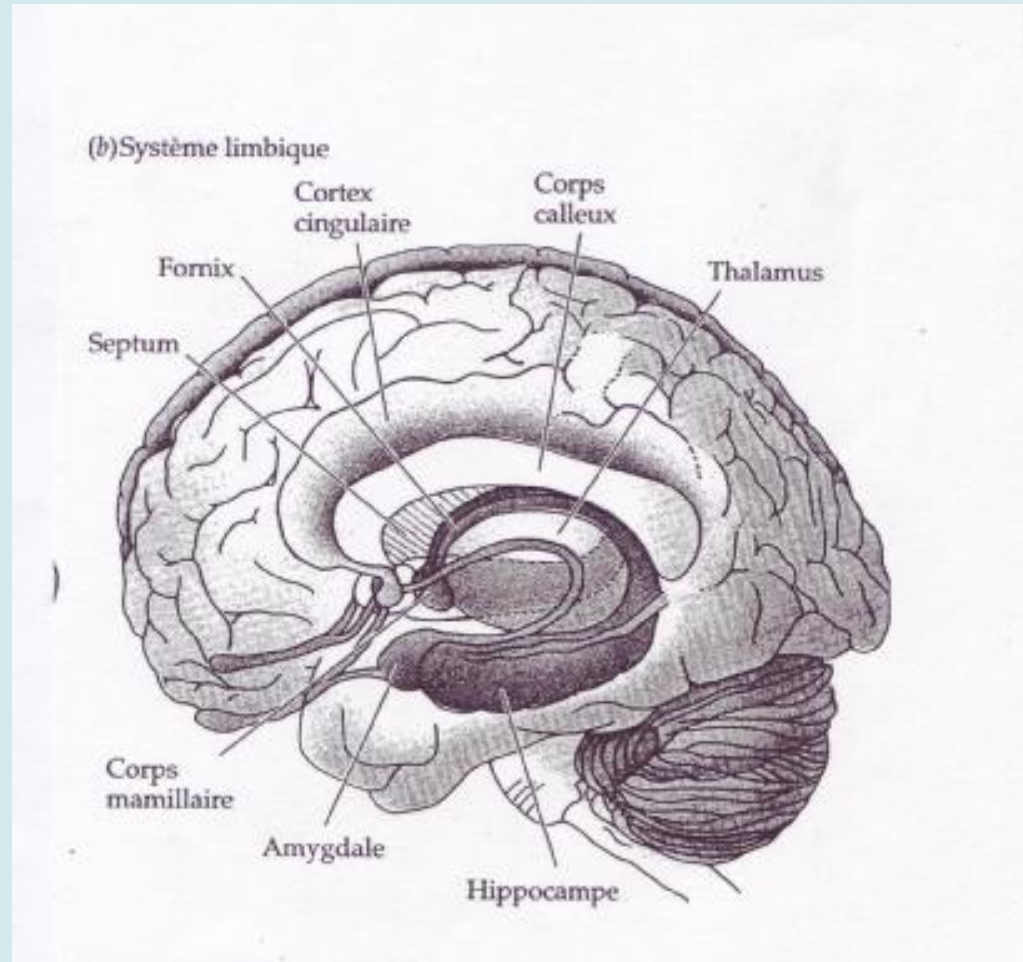
Ces gènes pourraient interagir entre eux ou ne s'exprimer qu'à certains moments

IV) Bases anatomiques et physiologiques de la dépression

La dépression majeure unipolaire implique

A) Les structures limbiques

Cingulus hippocampe
corps mammillaires
thalamus antérieur
amygdale.



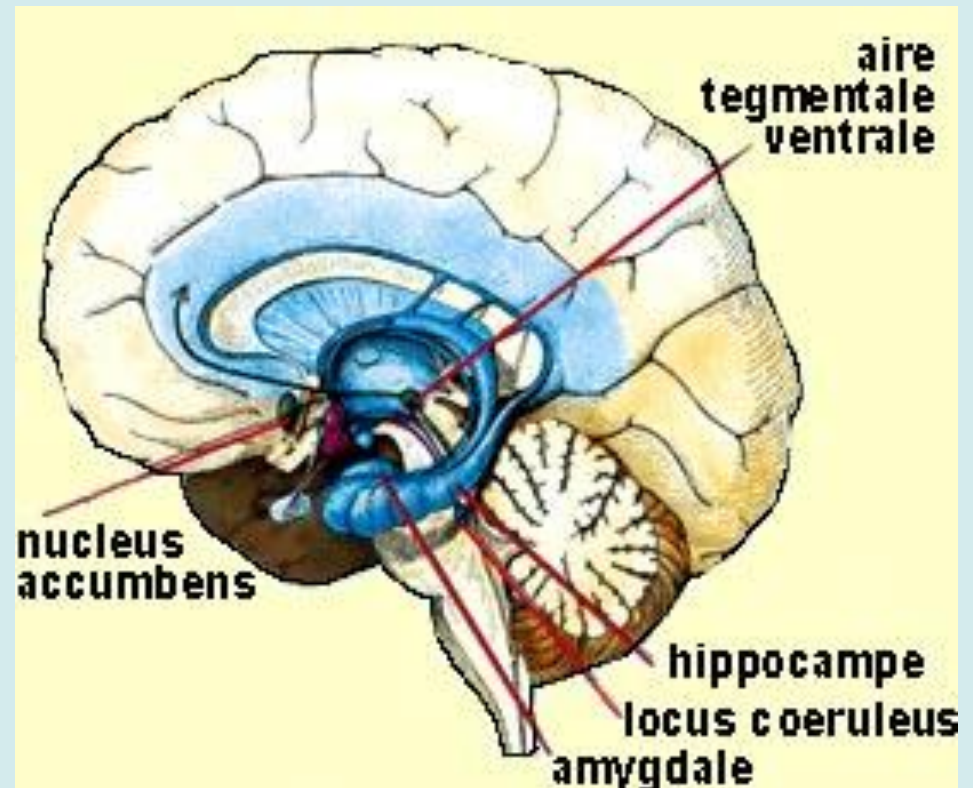
B) Les circuits de la récompense

Noyau accumbens amygdale tégument central, cingulus insula
thalamus gyrus para hippocampique, cortex pré-frontal

(des patients avec des accidents vasculaires

côté région **frontale droite** présentent des troubles
d'indifférence ou d'euphorie,

côté **gauche** anxiété et dépression



Hypothalamus
connecté à l'hypophyse
par le système porte
sécrète

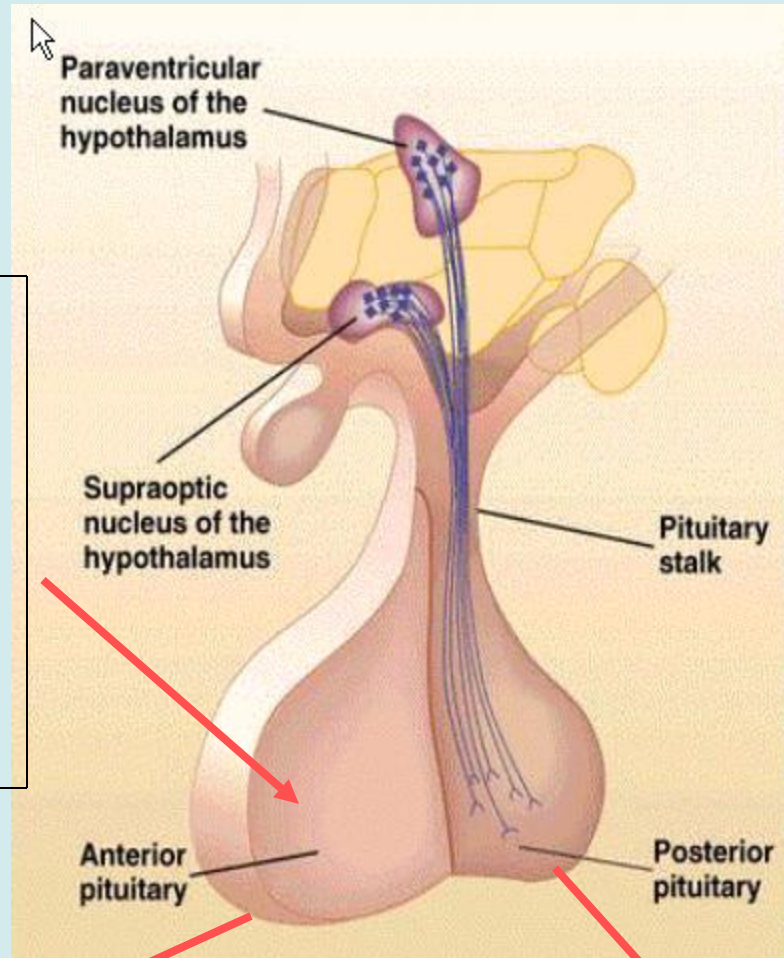
Corticotrophin RF

Gonadotrophin RF

Thyrotropin RF

Growth H RF

Prolactin RF



Hormones
synthétisées
par l'hypothalamus

FSH, LH

ACTH

TSH

GH

Prolactin

Oxytocin, Vasopressin

Ovaires

Surrénales

Thyroïde

Cellules
du corps

Os

Sein

Cellules du corps

Sein

Utérus

Rein

Oestrogen

(Cortisol)

(T3)

V) L'hypothèse monoaminergique

(Schildkraut, Kety)

Hypothèse historique:

Les maladies dépressives seraient liées à une réduction de l'activité synaptique des connexions utilisant les amines biogènes

Amines biogènes:

Sérotonine, Noradrénaline et ou Dopamine

Arguments en faveur de l' hypothèse monoaminergique:

-la réserpine,

drogue pour contrôler la pression artérielle,
provoque dépression chez 20% des personnes
diminue la sérotonine et les catécholamines centrales en interférant
avec leur emballage dans les vésicules synaptiques

-une drogue (isoniazid)

traite la tuberculose, améliore l'humeur
inhibe la monoamine oxydase une enzyme qui détruit les
catécholamines et la sérotonine.

-traitement par électrochocs

- profitable pour certains patients
- crises convulsives induites connues pour augmenter la
synthèse des amines biogènes

-études post-mortem,

patients déprimés ou suicidés, augmentation de récepteurs
à la sérotonine

Rappel: Système modulateur diffus du cerveau

Certains neurones présentent un réseau d'axone particulièrement étendu.

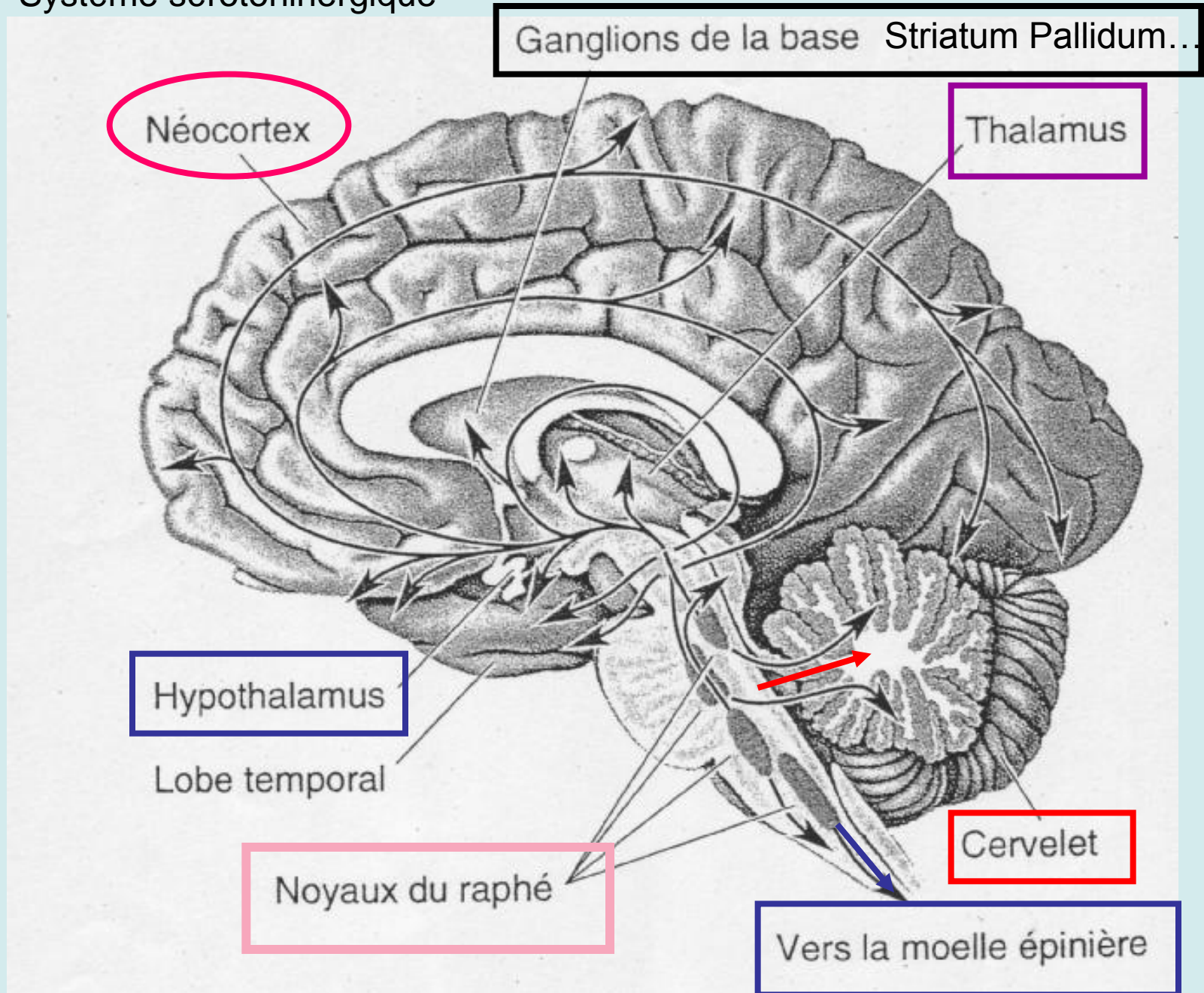
Ces neurones

- ont de grandes fonctions de régulation (sommeil/éveil, contrôle moteur, mémoire humeur motivation)
- modulent l'activité de grandes populations de neurones pour rendre ces neurones plus ou moins excitables et plus ou moins synchronisés.

Ces systèmes modulateurs diffus présentent des structures et des fonctions différentes mais ont certaines caractéristiques communes

- Ils sont constitués d'un petit ensemble de neurones (quelques milliers)
- Sont situés pour presque la totalité au niveau du tronc cérébral
- Chaque neurone influence beaucoup d'autres car son axone très branché peut être en contact avec plus de 100 000 neurones post-synaptiques situés dans tout le cerveau
- Les contacts synaptiques permettent aux neurotransmetteurs de diffuser.

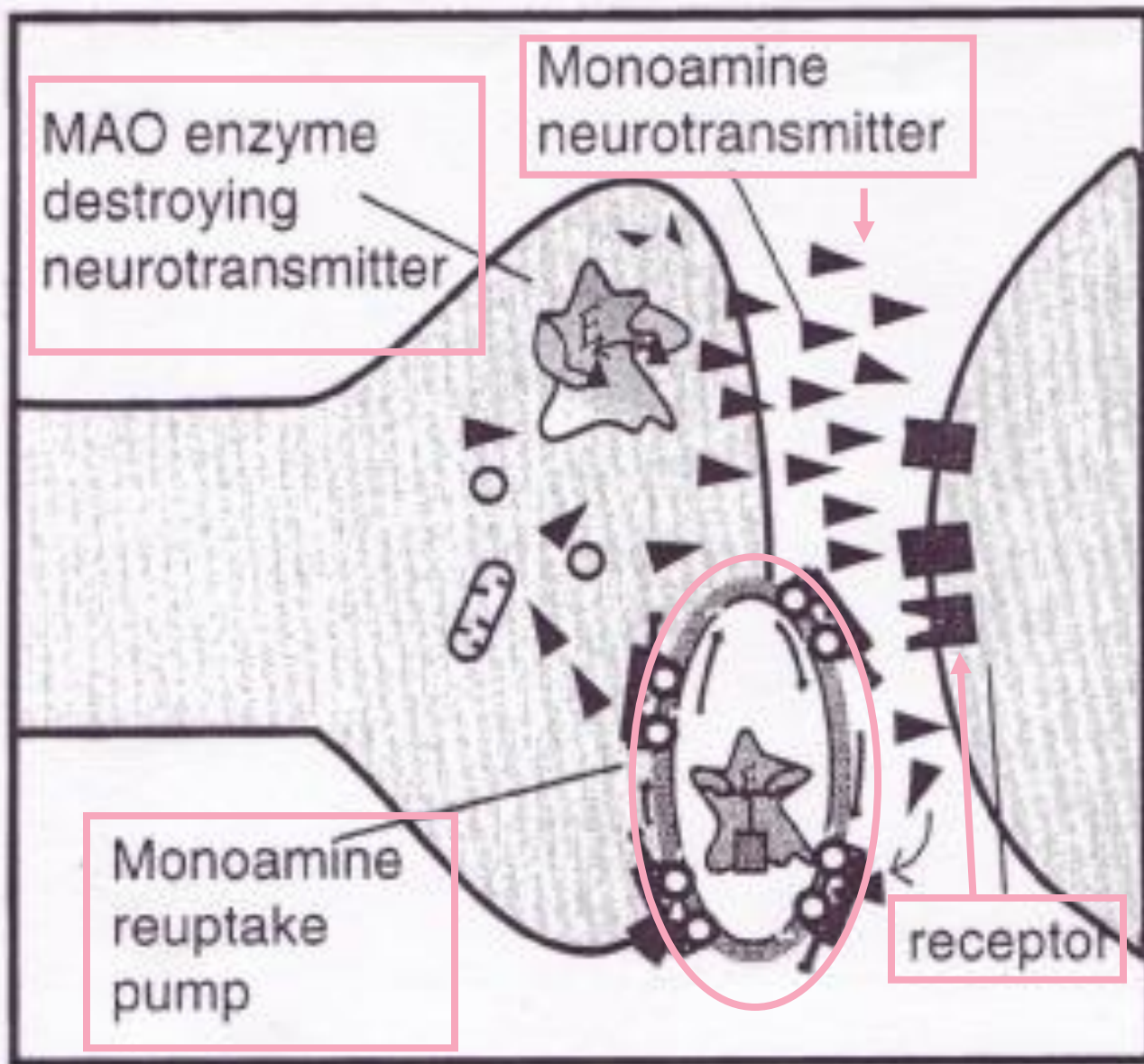
Système sérotoninergique



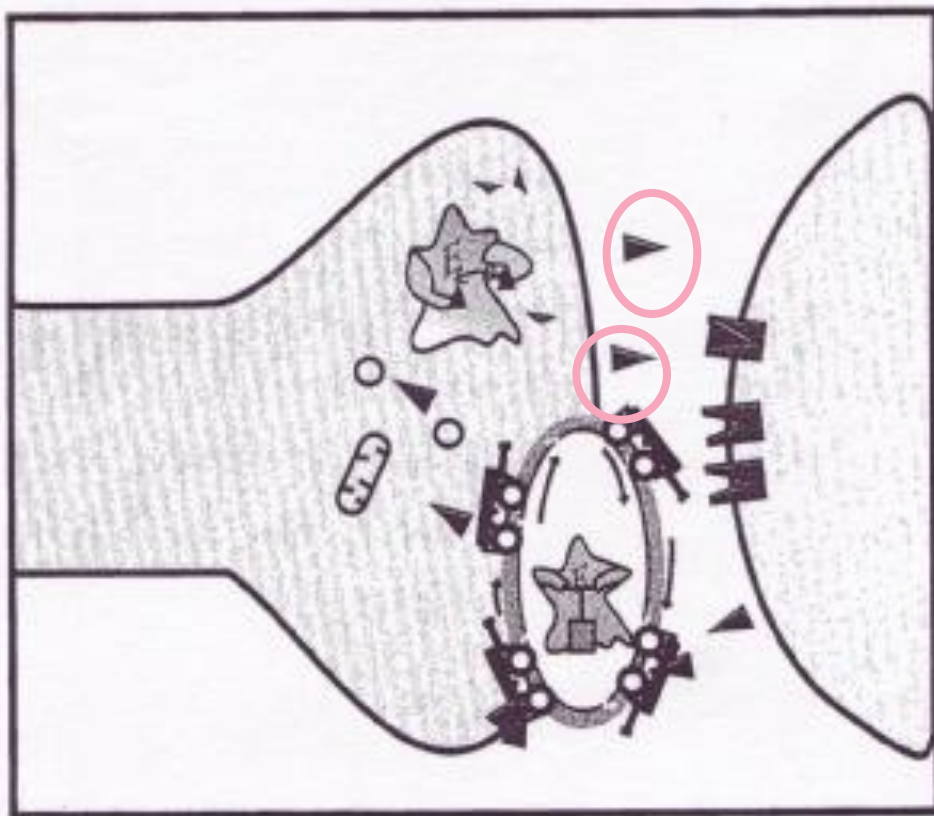
La sérotonine agit sur diverses populations neuronales
(à noradrénaline; dopamine; GABA; neuropeptides etc...

Une perturbation des neurones sérotoninergiques entraîne des modifications de nombreux réseaux de neurones et des fonctions qu'ils contrôlent

- rythme veille-sommeil,
- prise alimentaire,
- nociception,
- activité psychomotrice,
- capacité de "self contrôle", etc.

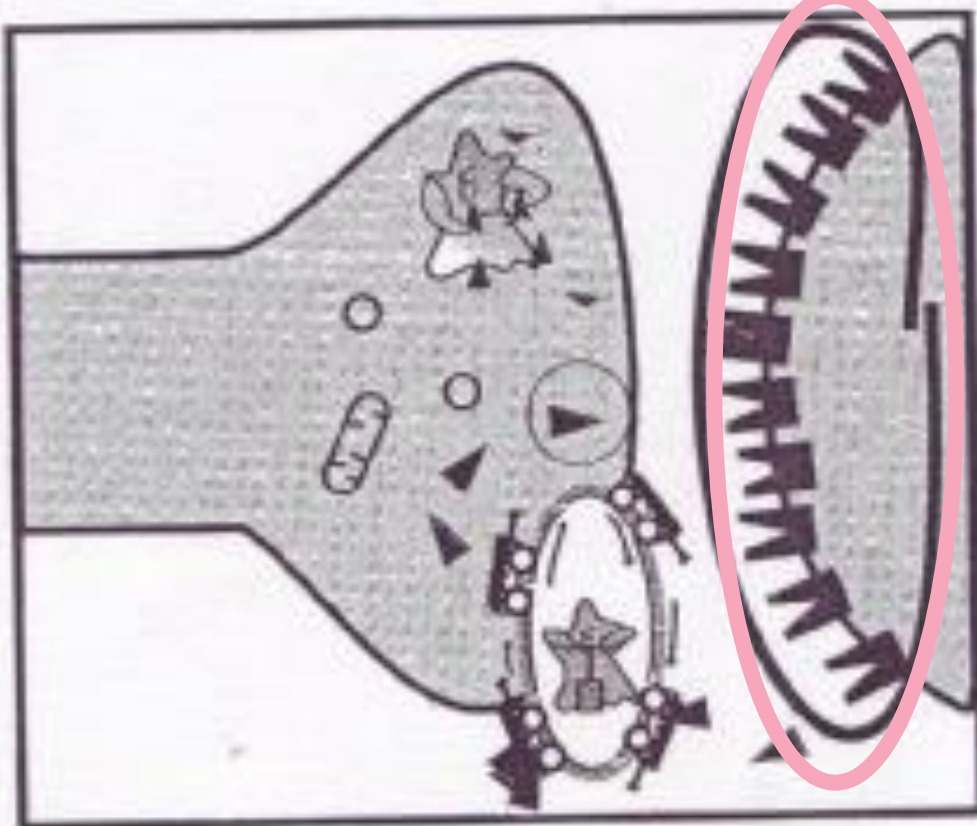


NORMAL STATE - NO DEPRESSION



**DEPRESSION: CAUSED BY
NEUROTRANSMITTER DEFICIENCY**

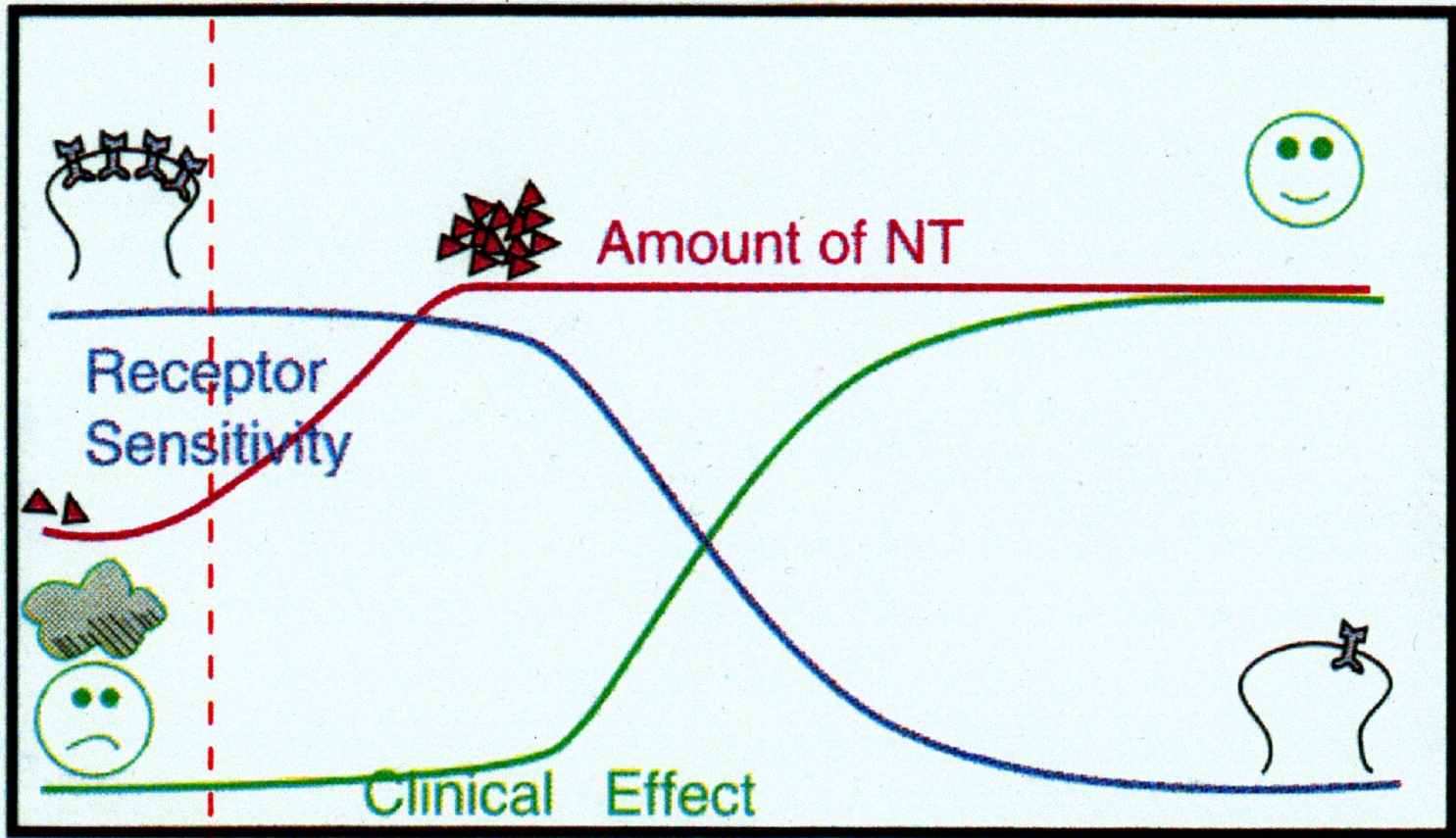
En cas de dépression,
baisse du neurotransmetteur



Augmentation du nombre de récepteurs post-synaptiques

La quantité de récepteurs post-synaptique augmentent suite à une diminution du NT,

Cette régulation est corrélée avec la maladie dépressive et semble être liée à la cause de la dépression



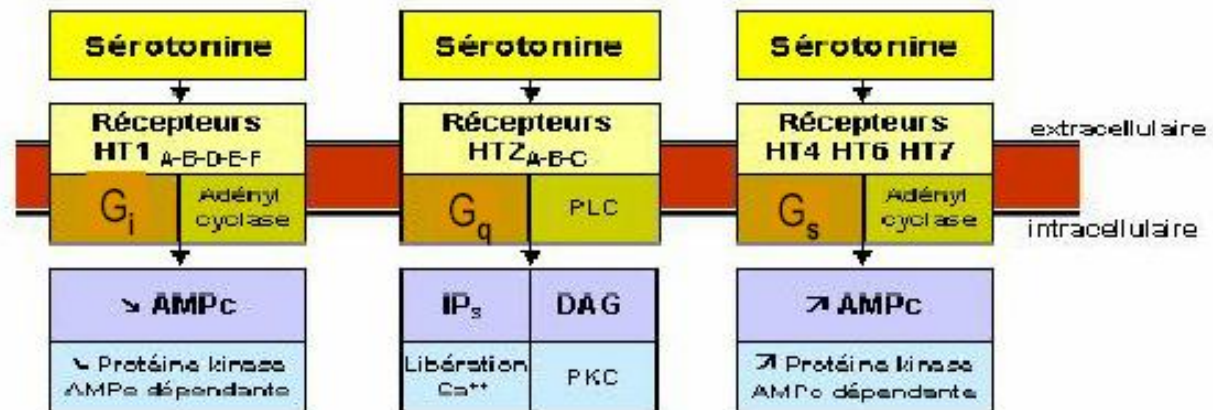
Antidepressant introduced

Très grande diversité des R^r 5-HT

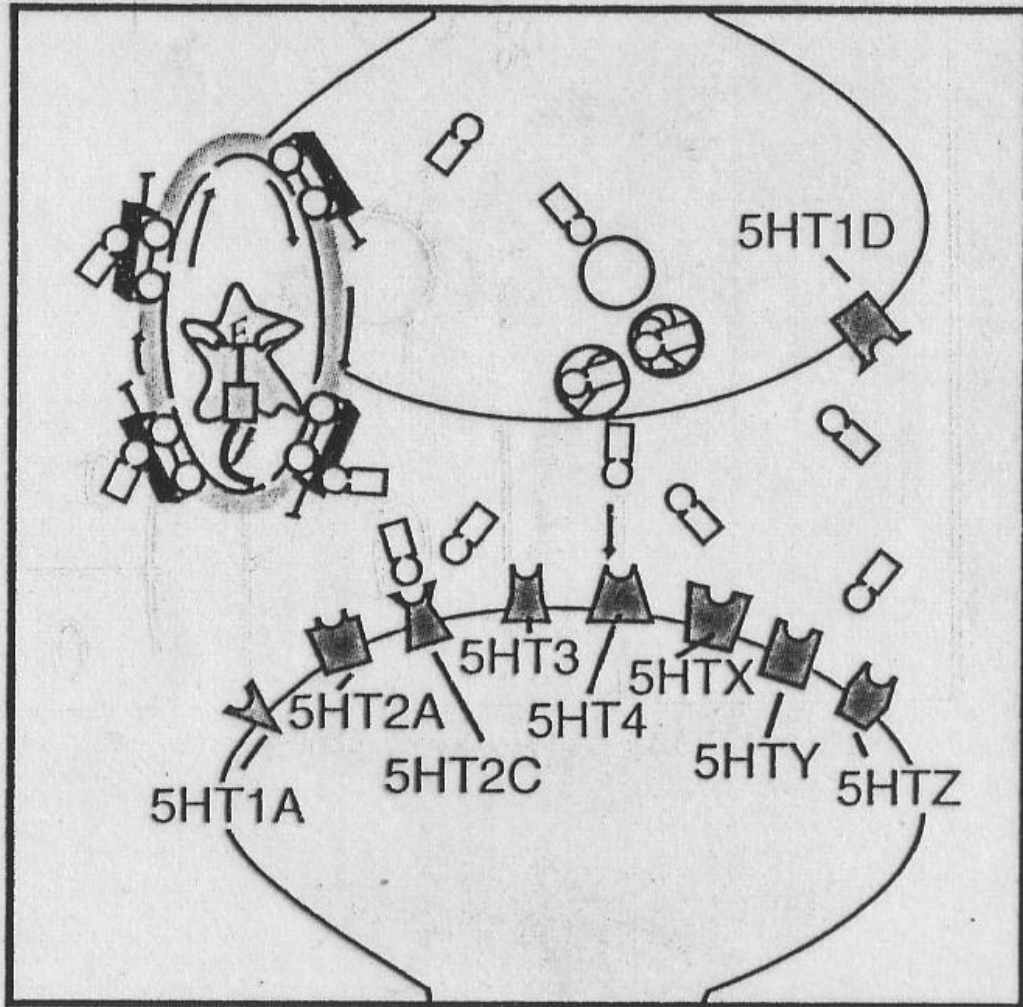
Récepteurs à sérotonine

Au moins 14 gènes, au moins 30 protéines différentes,
réparties en 7 familles
(en fonction des analogies de structure des gènes)

- 7 groupes principaux 5-HT 1 à 7
- Réc. à protéines G (5HT1, 2, 4, 6, 7)



- Réc. canal (5HT3) : entrée de cations → dépolarisation → potentiel d'action
- 5HT5 ? (RCPG)

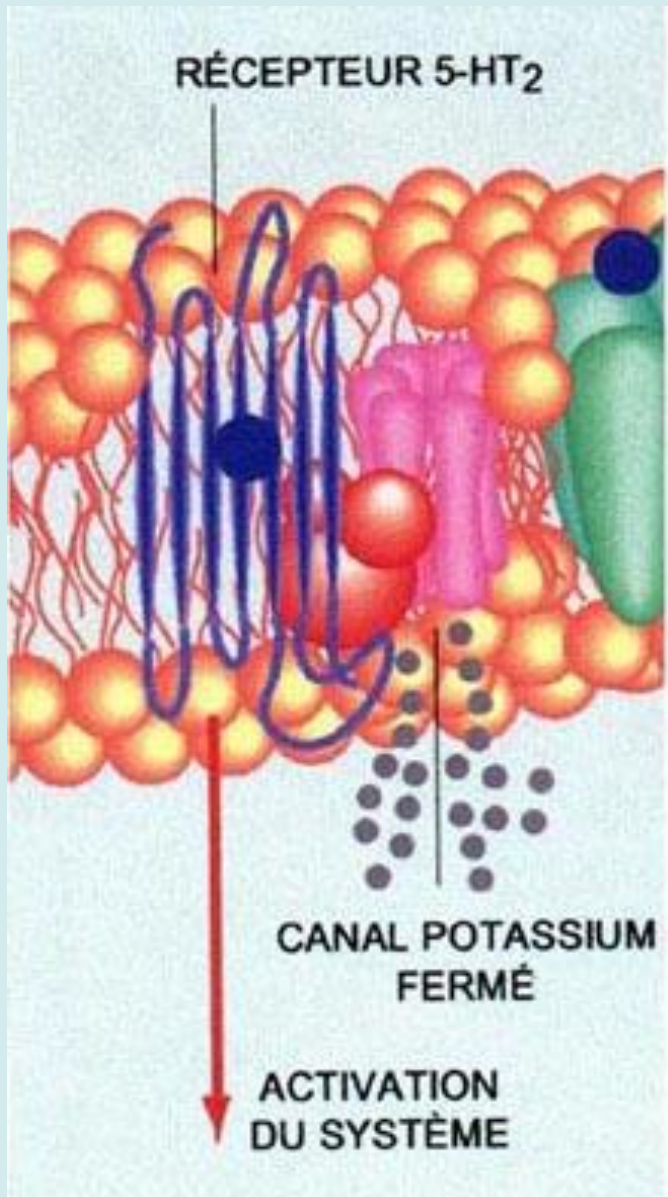


3 récepteurs:

5HT1

5HT2A

5HT3



Mode d'action de la sérotonine sur le récepteur 5-HT₂ :

fixation de la sérotonine (rond bleu) dans le récepteur (violet)

activation de la protéine G (rouge)

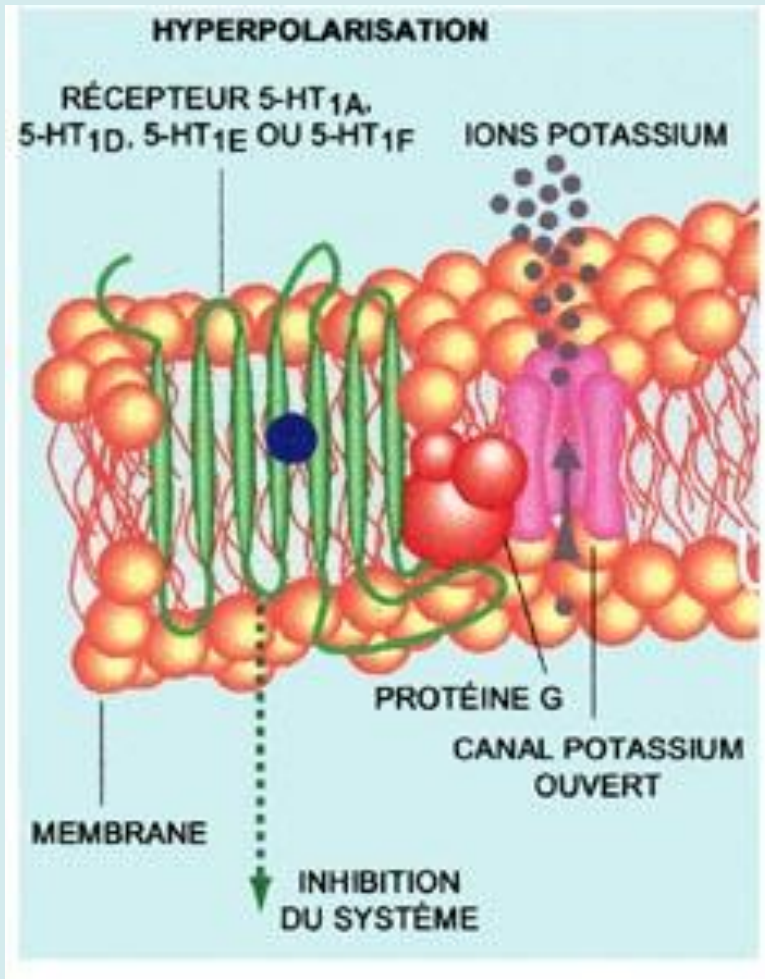
fermeture du canal K⁺ (rose) sous l'action de la protéine G activée

Les ions K⁺ s'accumulent en intracellulaire et la différence de potentiel de part et d'autre de la membrane diminue.

Le seuil d'excitabilité du neurone est abaissé et les décharges sont facilitées.

Dans ce cas la sérotonine agit comme **messager chimique excitateur** .

• LSD = agoniste 5-HT_{2A}
... → hallucinogènes



Mode d'action de la sérotonine sur le récepteur 5-HT₁ :

- fixation de la sérotonine (rond bleu) dans le récepteur transmembranaire postsynaptique (vert)
- modification de la configuration spatiale du récepteur
- la modification de configuration active la protéine G (rouge)
- ouverture du canal potassium (rose) sous l'action de la protéine G activée
- flux sortant de K⁺ (gris)

Les ions K⁺ quittent en masse le neurone postsynaptique, ce qui augmente la charge négative intracellulaire. Cela provoque une **hyperpolarisation** de la membrane postsynaptique

L'hyperpolarisation de la membrane postsynaptique empêche la propagation des messages nerveux : la sérotonine est dans ce cas un **messenger chimique inhibiteur**. Le neurone postsynaptique est mis au repos.

Les récepteurs de la sérotonine sur le corps cellulaire et les dendrites des neurones sérotoninergiques :

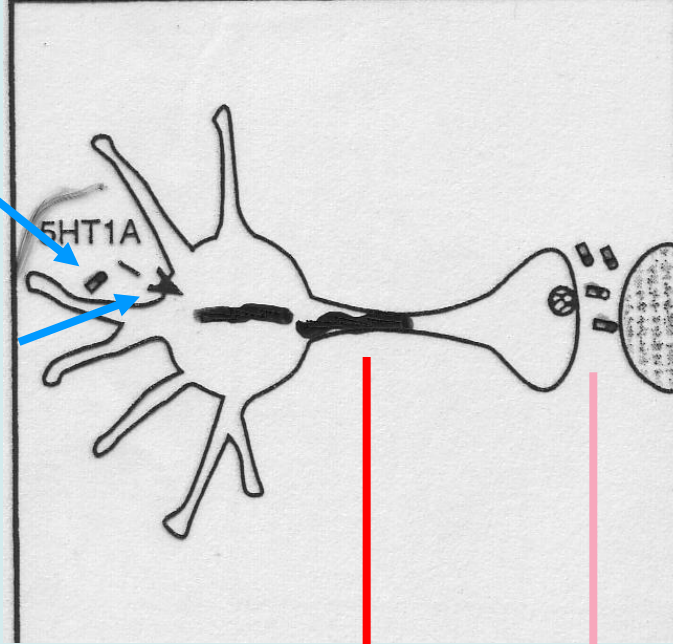
Il s'agit de récepteurs du type 5-HT₁ c'est à dire inhibiteur .
On les appelle des **autorécepteurs** .

Ils fixent la 5-HT quand la concentration extracellulaire de la sérotonine atteint une valeur seuil. La fixation hyperpolarise la membrane et donc inhibe la propagation des messages nerveux par le neurone . La libération de la sérotonine au niveau de la terminaison axonale diminue voire s'annule.

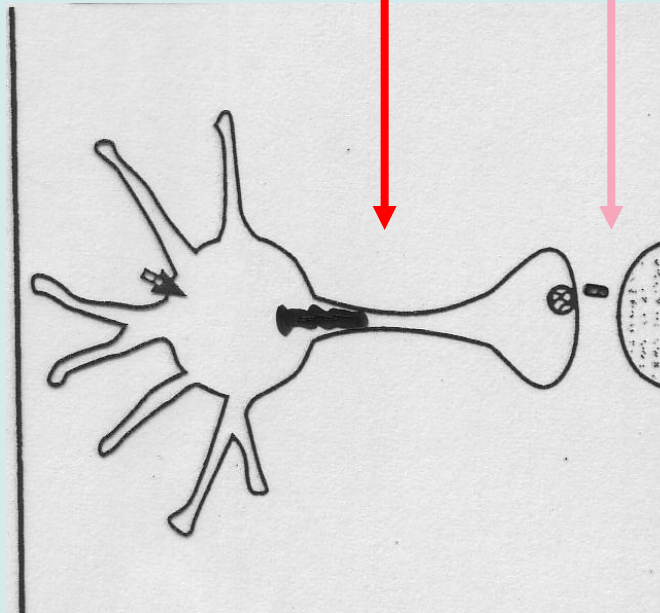
C'est donc la diversité des récepteurs 5HT qui explique qu'une seule et unique molécule la 5HT puisse avoir des effets multiples.

Détecte la présence de 5HT

Auto-récepteur somato-dendritique



Diminution de l'activité électrique

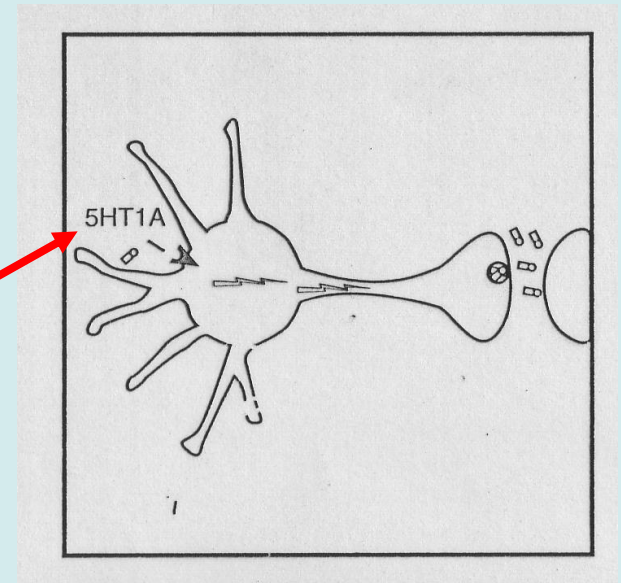


Diminution de la libération de 5HT

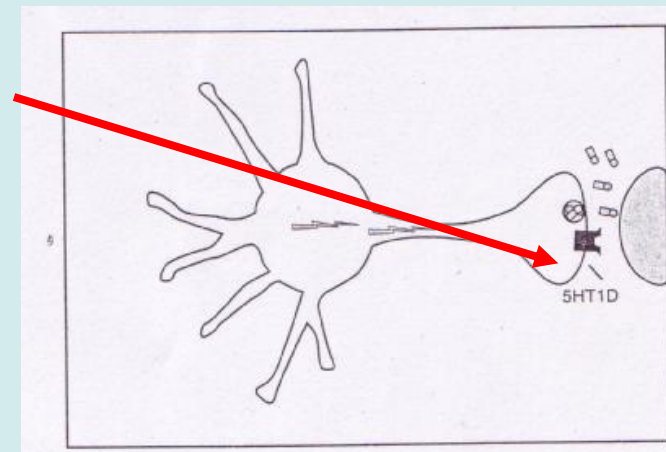
5HT1A et 5HT1D sont des auto-récepteurs

Ils sont situés sur le neurone pré-synaptique

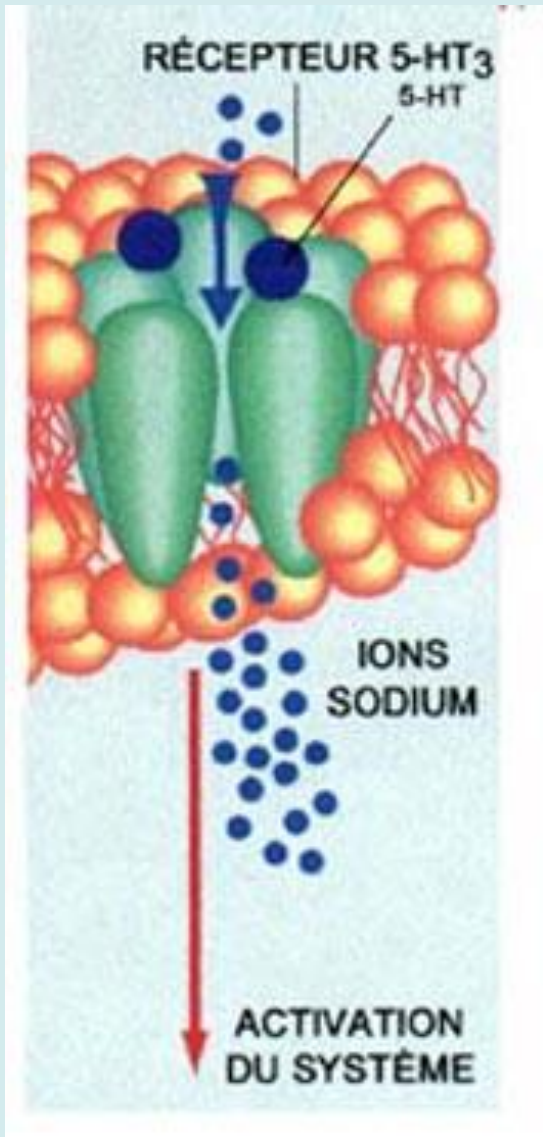
5HT1A sur la zone somato-dendritique



5HT1D sur la terminaison axonale pré-synaptique



Ils peuvent entraîner la diminution de synthèse de sérotonine
(ainsi que le récepteur α_2 de la noradrénaline)



Mode d'action de la sérotonine sur le récepteur 5-HT₃ :

fixation de la sérotonine (bleu) sur le récepteur (vert)

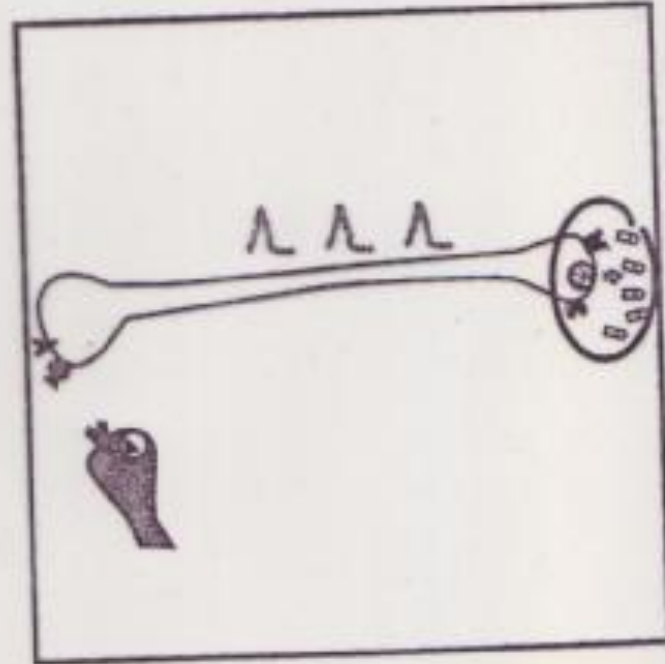
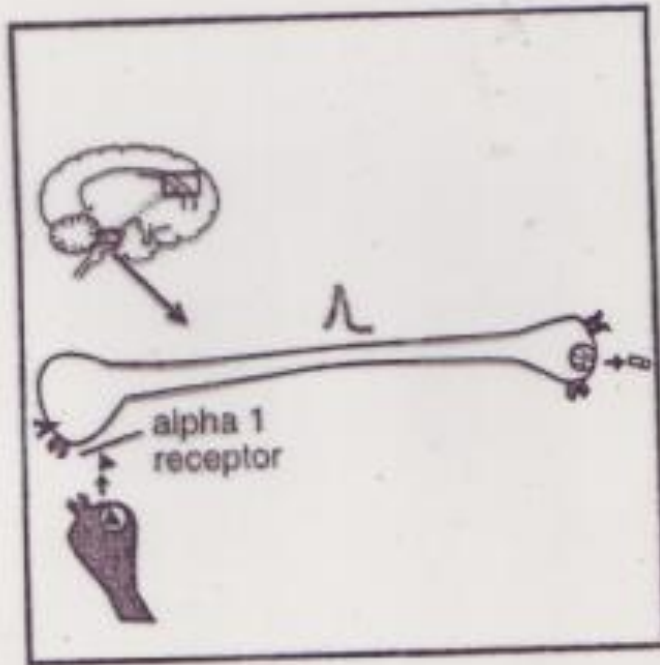
ouverture du canal

entrée massive d'ions Na⁺ (bleu clair)

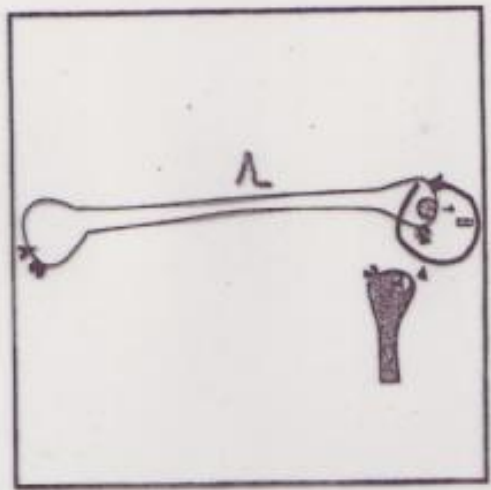
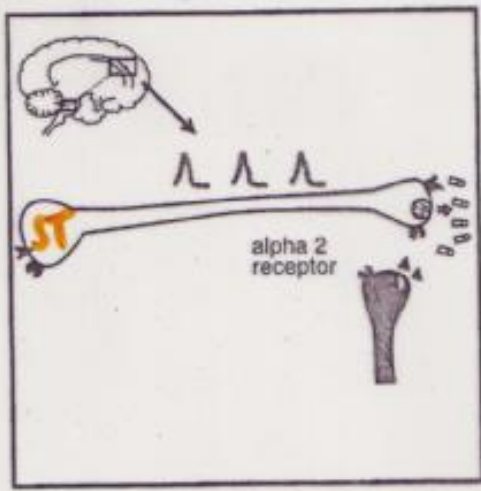
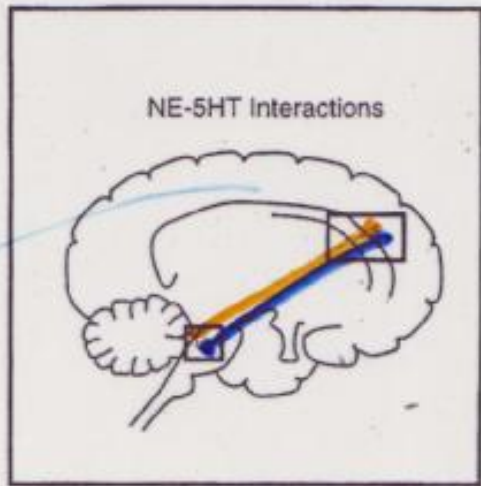
L'entrée de Na⁺ dépolarise la membrane postsynaptique favorisant les décharges.

Les systèmes de neurotransmetteurs ne fonctionnent pas indépendamment,
il existe des relations entre la Noradrénaline et la sérotonine

L'interaction présynaptique fait que NA joue le rôle d'un frein pour la sécrétion de NA et au niveau post-synaptique NA stimule la sécrétion de sérotonine



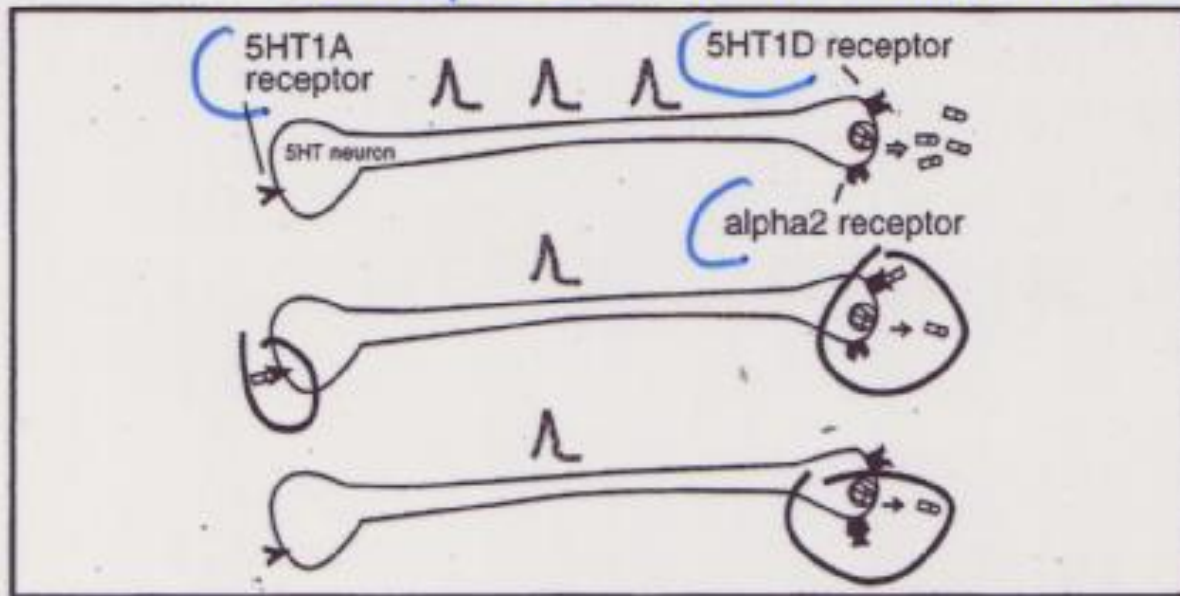
En pré-synaptique, l'occupation des récepteurs $\alpha 1$ noradrénergiques augmente la libération de sérotonine



En post-synaptique, l'occupation des récepteurs NA de type $\alpha 2$,

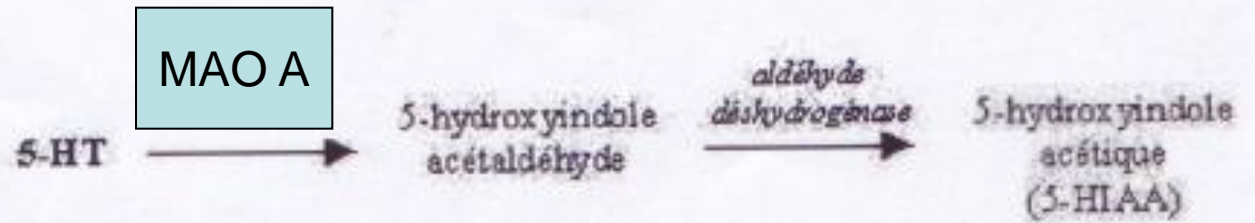
Diminution de la synthèse de sérotonine

3 récepteurs inhibent la libération de 5HT



s'ils sont occupés, la sérotonine n'est plus libérée

1.2 – Dégradation



VI Les antidépresseurs

Il existe trois grandes classes d'antidépresseurs

- *les IMAO, inhibiteurs de la monoamine oxydase*
 - *les tricycliques, inhibiteurs non spécifiques de la recapture de la sérotonine*
 - *les inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine*
- Classique

Les IMAO

Il existe plusieurs isoformes de la MAO,

la MAO A a plus d'affinité pour la sérotonine,
la MAOB pour la dopamine

Les effets des IMAO de première génération (Marsilid®, Niamide®) concernent les MAO A et B (inhibiteurs mixtes).

L'inhibition des neurotransmetteurs est irréversible.

Il faut un certain temps de latence pour que de nouvelles molécules de MAO A ou B soient efficaces

Autrefois les personnes prenant des IMAO devaient se soumettre à un régime strict pour éviter **l'effet fromage**.

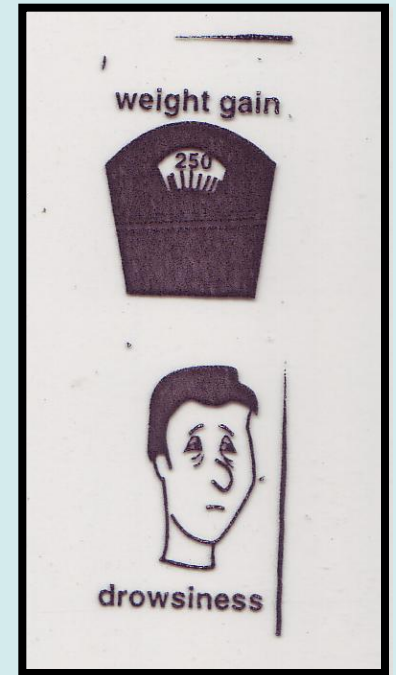
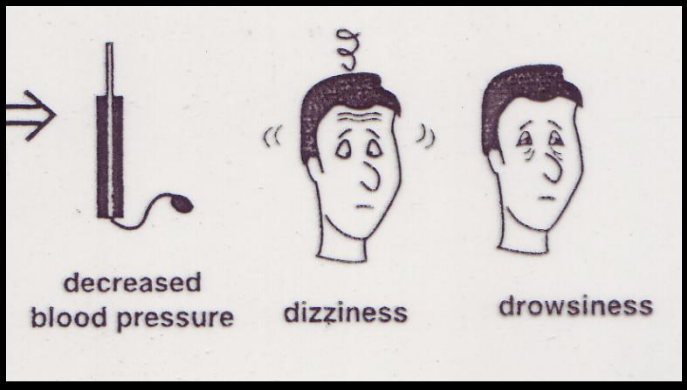
La tyramine est une amine présente dans la nourriture comme le fromage et le vin.
La tyramine augmente la libération de NA.

Dans des circonstances normales la MAO détruit le NA en excès.

Cependant si la personne prend des IMAO, augmentation de la noradrénaline.

Trop de NE → Augmentation de pression artérielle.

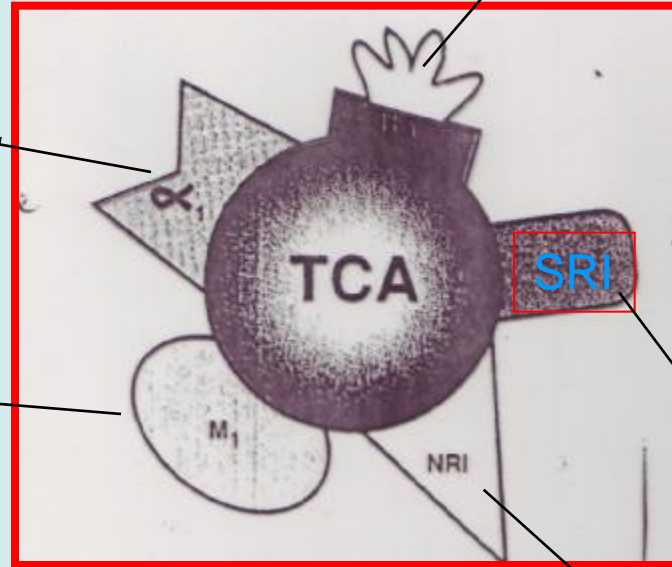
Les antidépresseurs tricycliques



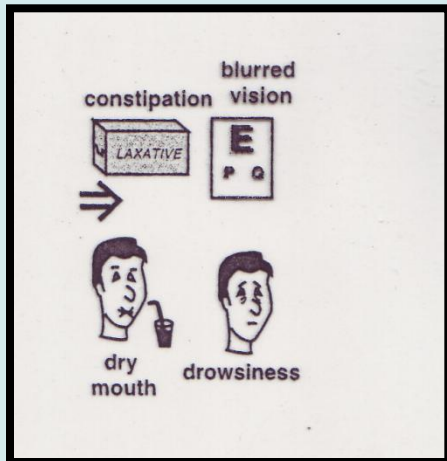
Antihistaminique

Antagoniste α_1 adrénergique

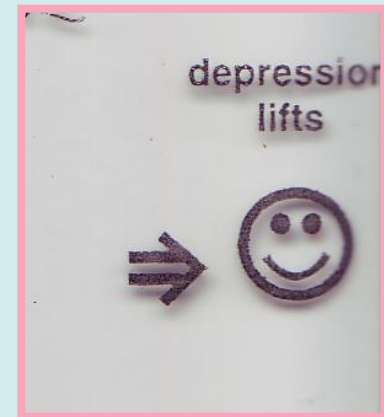
Inhibiteur récepteur Ach muscarinique



Inhibiteur de la recapture de la sérotonine



Inhibiteur recapture noradrénaline



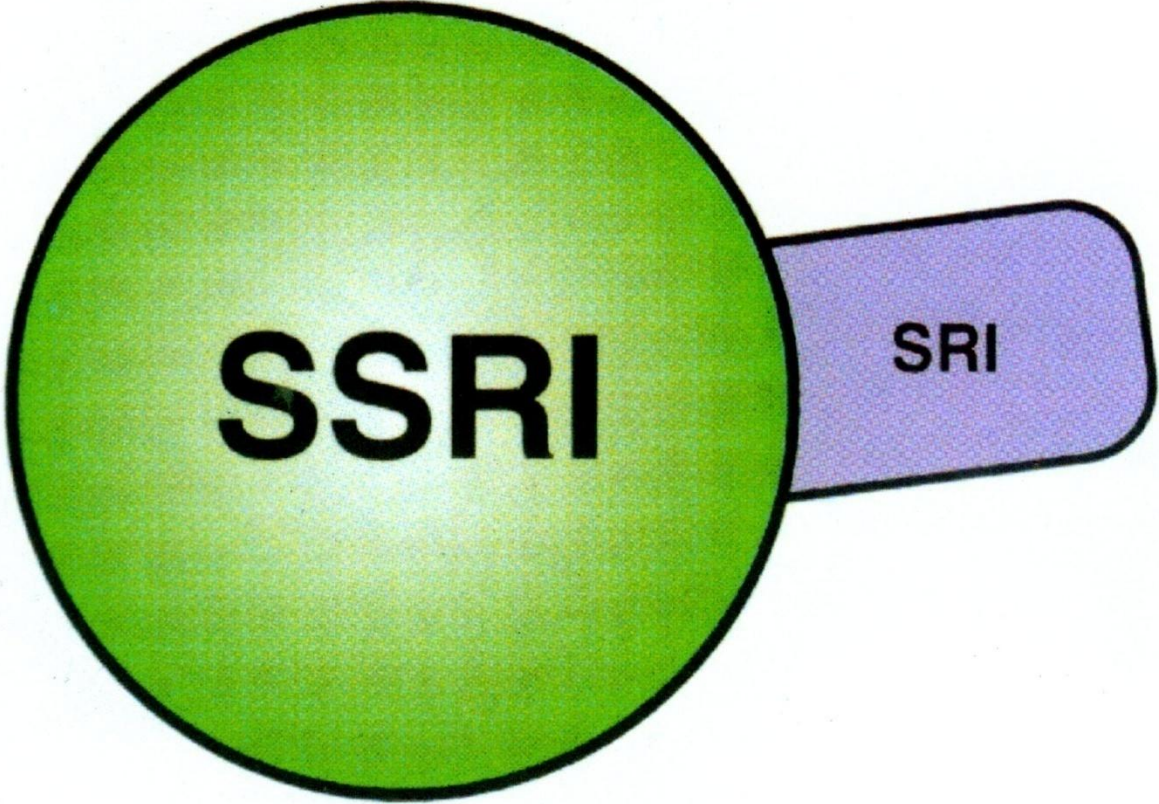
Antidépresseurs tricycliques

3) un anticholinergique muscarinique (récepteurs à l'Ach) cause constipation, provoque des problèmes de vision bouche sèche et somnolence

4) un antagoniste des récepteurs α 1 (diminue la pression artérielle provoque vertiges et somnolence adrénergique

5) un antihistaminique (provoque un gain de poids et somnolence)

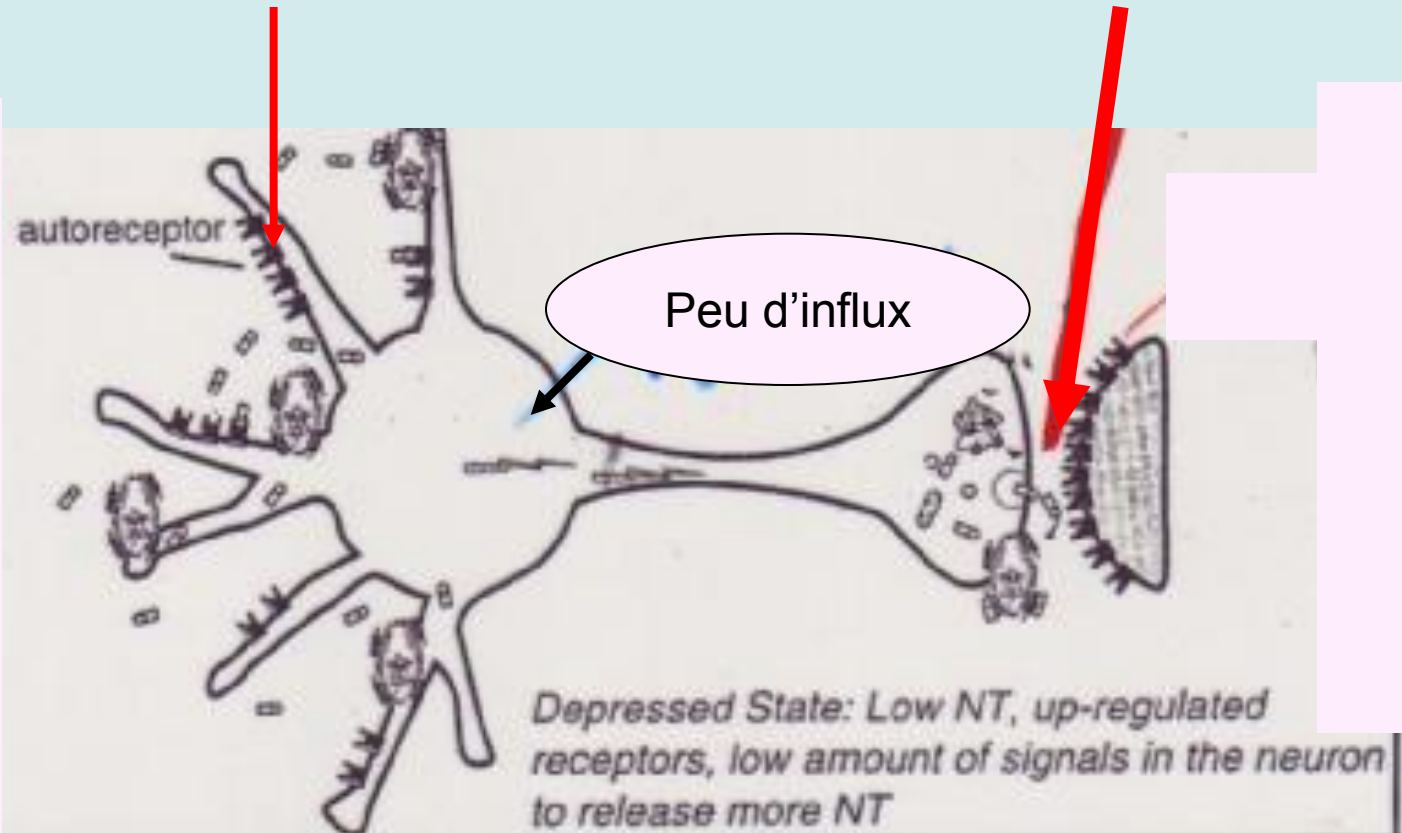
Les IRSS



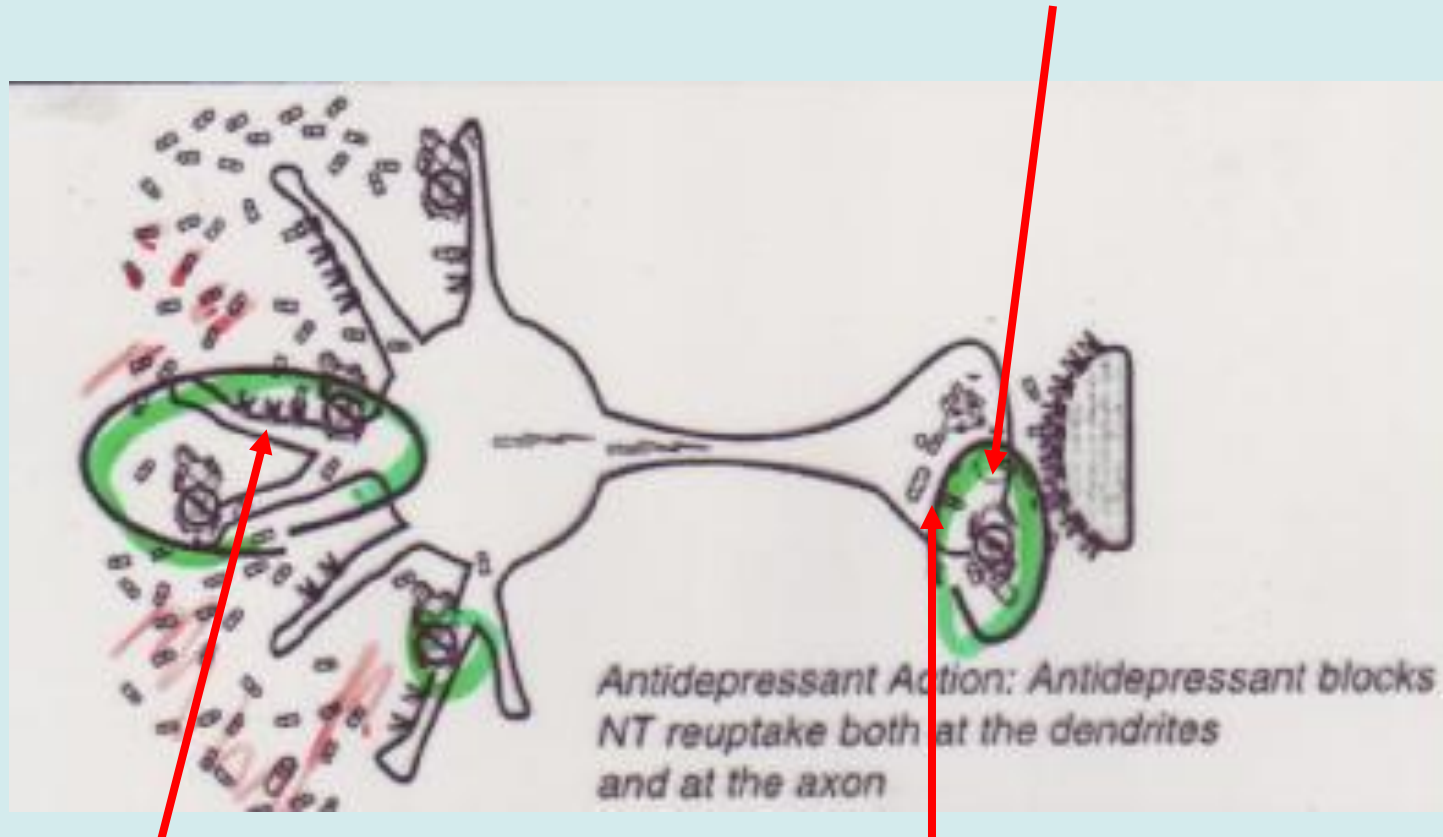
Patients déprimés, le nombre de récepteurs est **augmenté**

autorécepteurs présynaptiques

récepteurs post synaptiques.

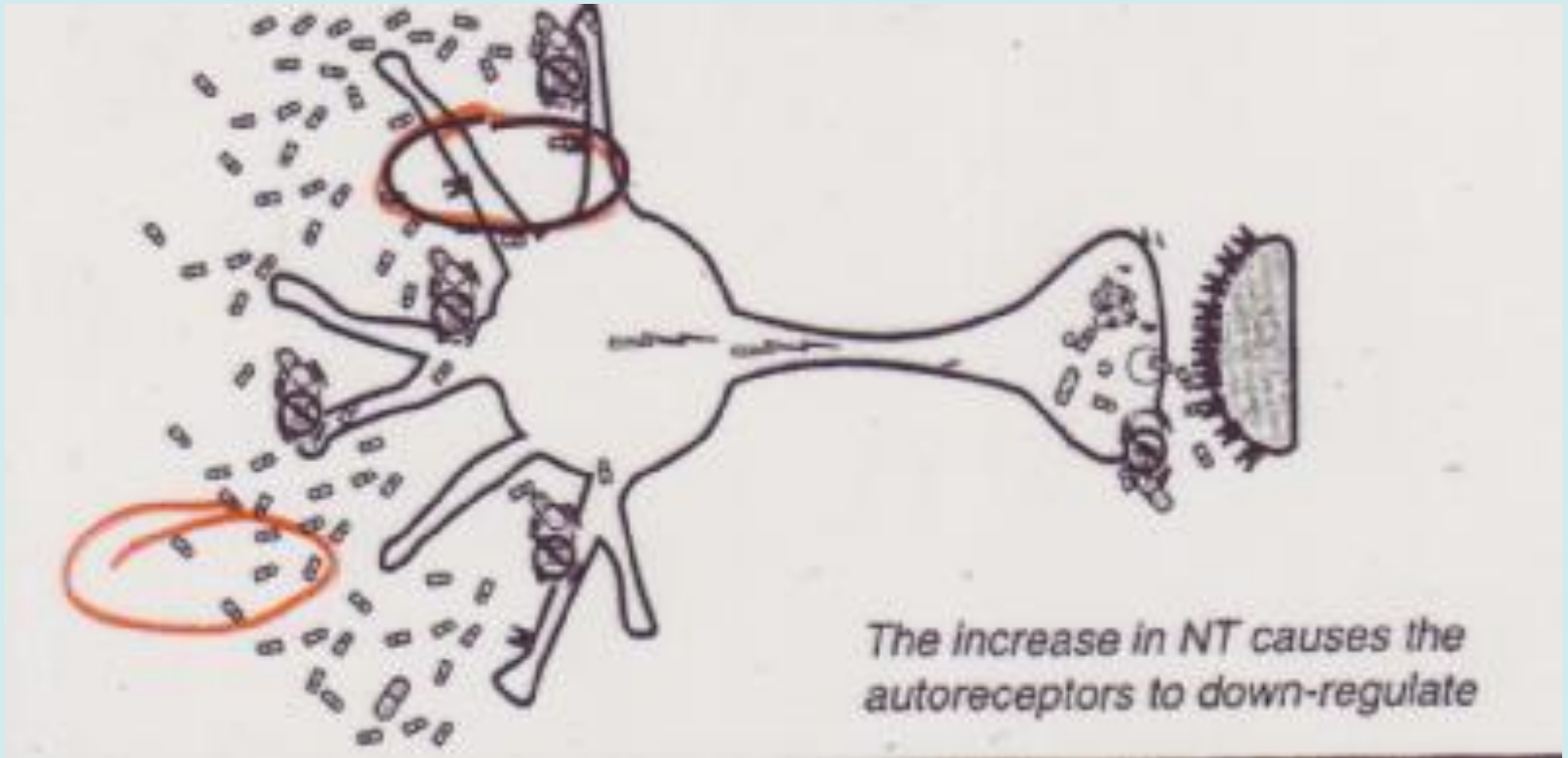


IRS ou IRSS: bloque la pompe de recapture,



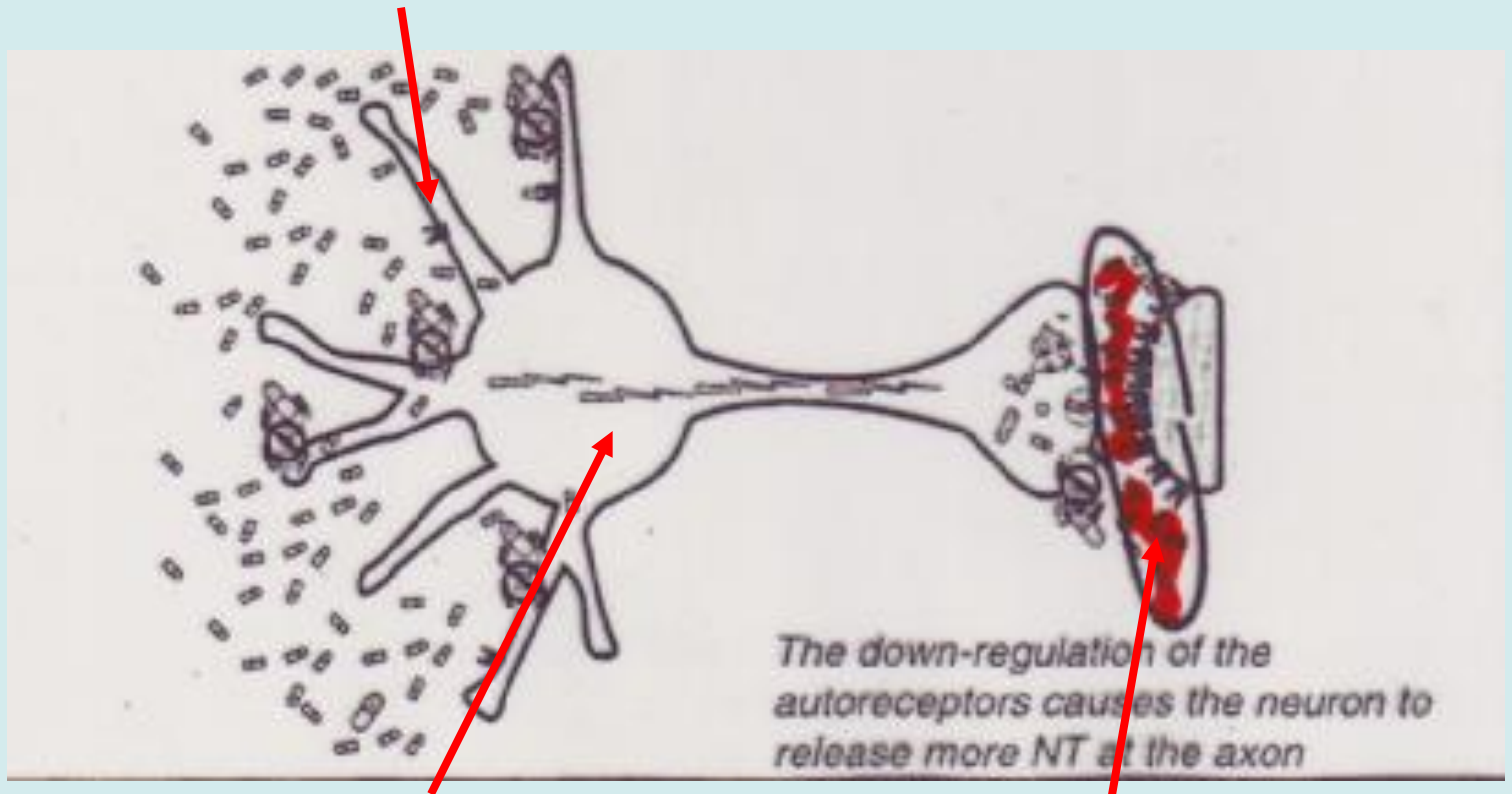
La sérotonine n'augmente au début qu'au niveau intracellulaire pré-synaptique

Les auto-récepteurs 5HT_{1A} détecte cette sérotonine et empêche la transmission de l'influx nerveux,



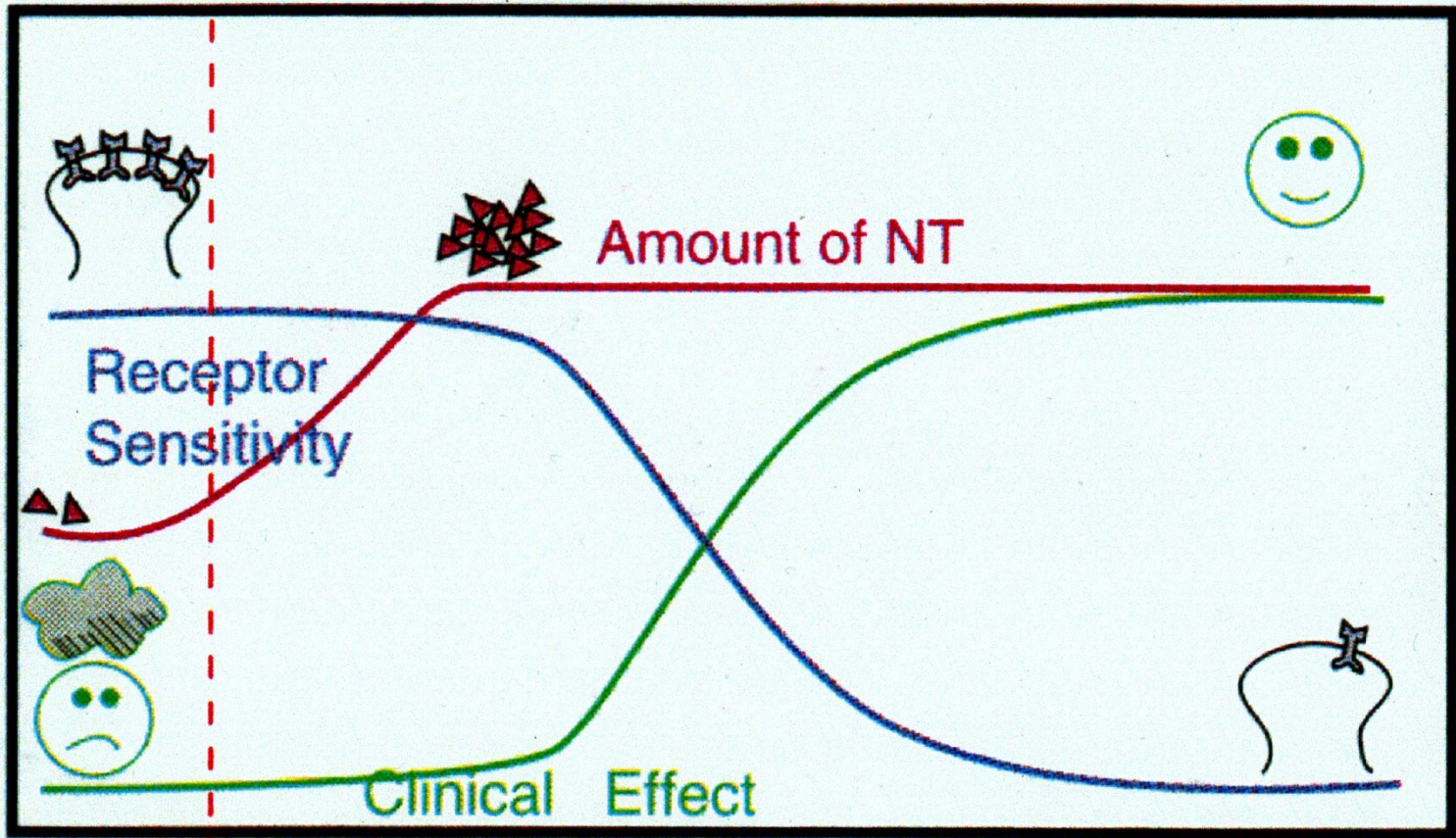
Les auto-récepteurs deviennent alors moins nombreux

Au bout de quelques jours ces récepteurs sont désensibilisés,



Les influx nerveux augmente dans le neurone

La sérotonine est libérée dans la fente synaptique



Antidepressant introduced

Pourquoi un tel succès pour les IRS ?

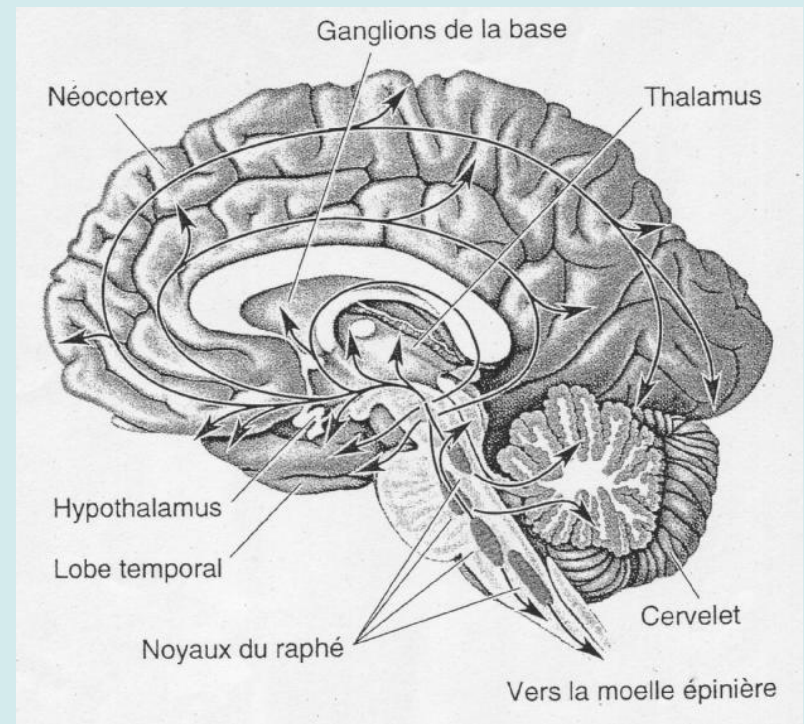
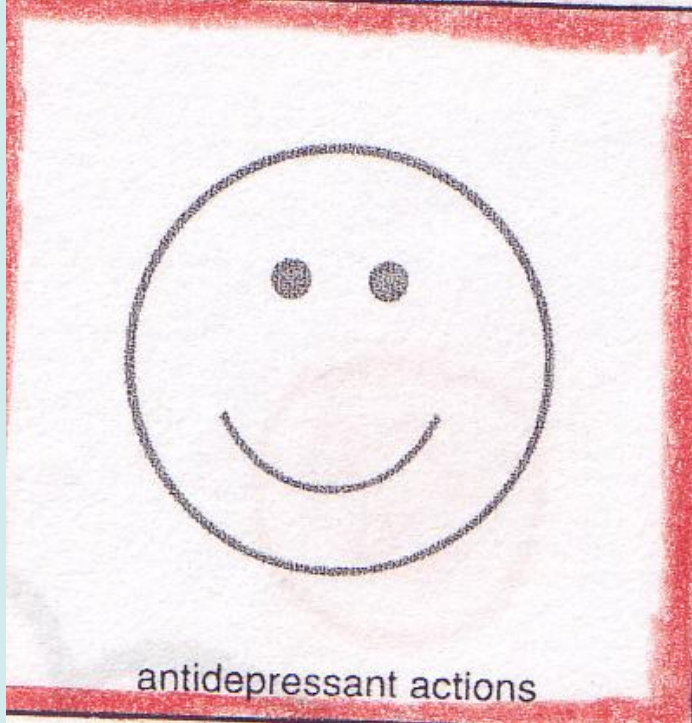
Avantages des IRS sur les autres anti-dépresseurs

mieux tolérés (absence d'effets secondaires importants,
pas de toxicité cardiaque) même sur le long terme

un traitement par anti-dépresseurs prévient les rechutes,

pas de toxicité en overdose,

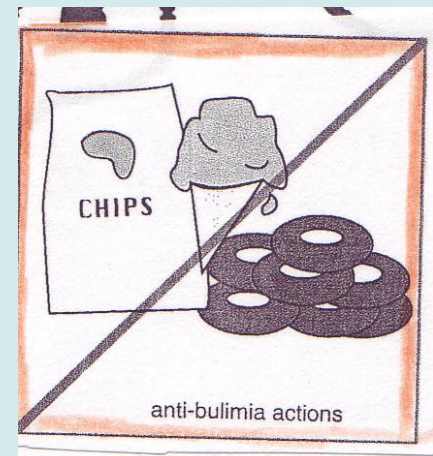
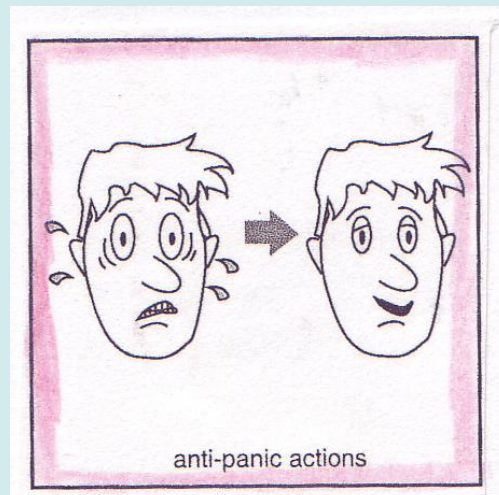
peuvent être administré en une seule prise



Cortex frontal

Système limbique

Hypothalamus



Cependant les IRSS ne sont pas dépourvus d'effets secondaires

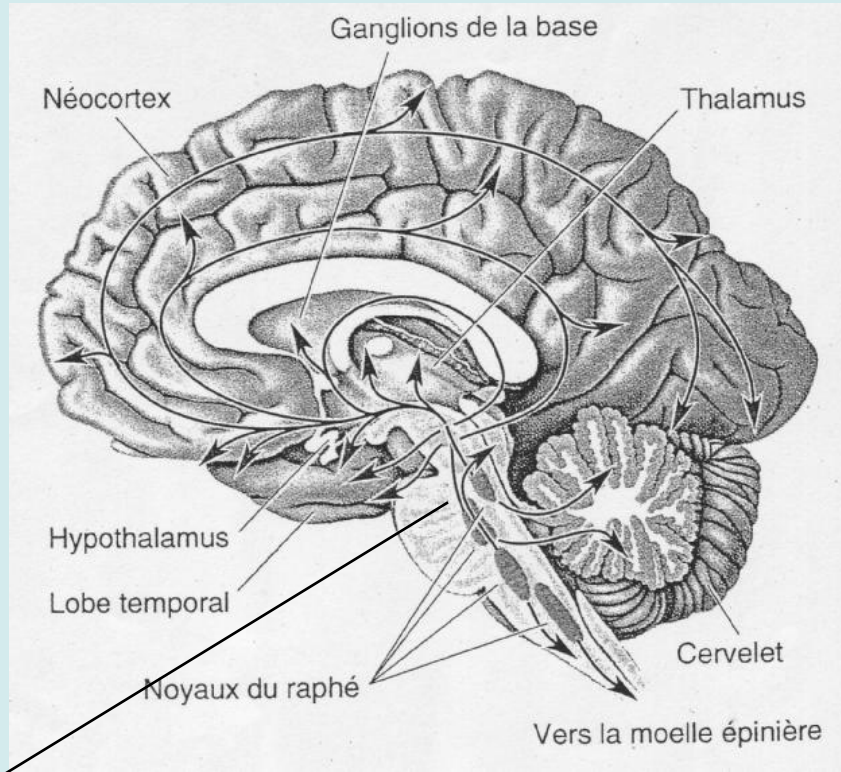
dysfonction sexuelle (perte de désir, absence d'orgasme ceci peut être pallié en prenant d'autres médicaments bupropion buspirone), agitation, anxiété, insomnie, par action sur les récepteurs 5HT₂

nausée, diarrhée, maux de tête (par action sur les récepteurs 5HT₃, il y en a dans l'intestin)

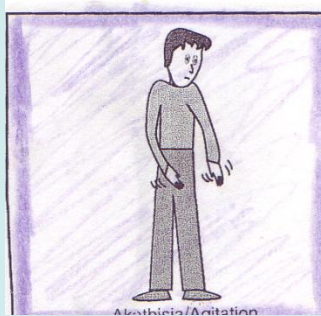
sont moins efficaces que les tricycliques dans les cas de dépression très sévère



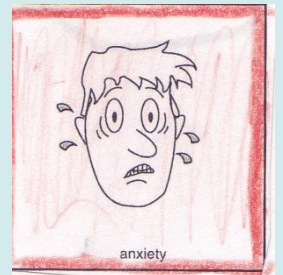
antidepressant actions



Cortex frontal agitation

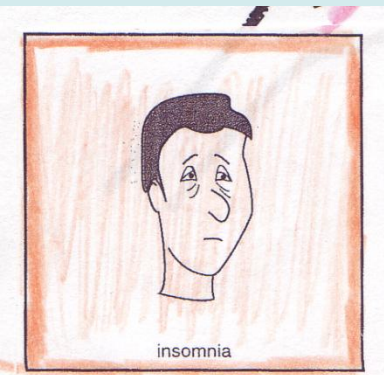


Agitation/Agitation

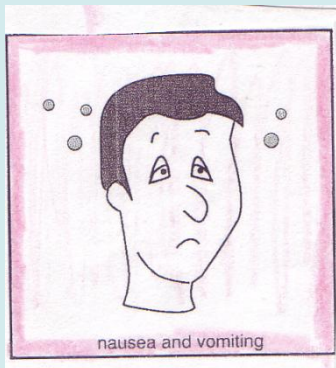


anxiety

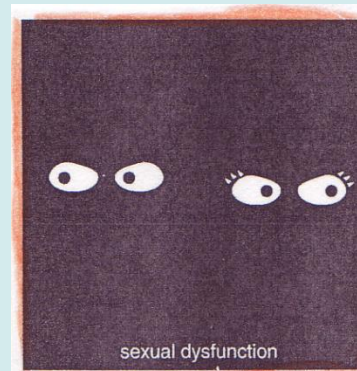
Tronc cérébral



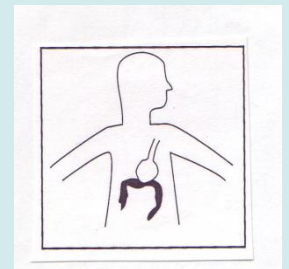
insomnia



nausea and vomiting



sexual dysfunction



Adverse side effects of antidepressants

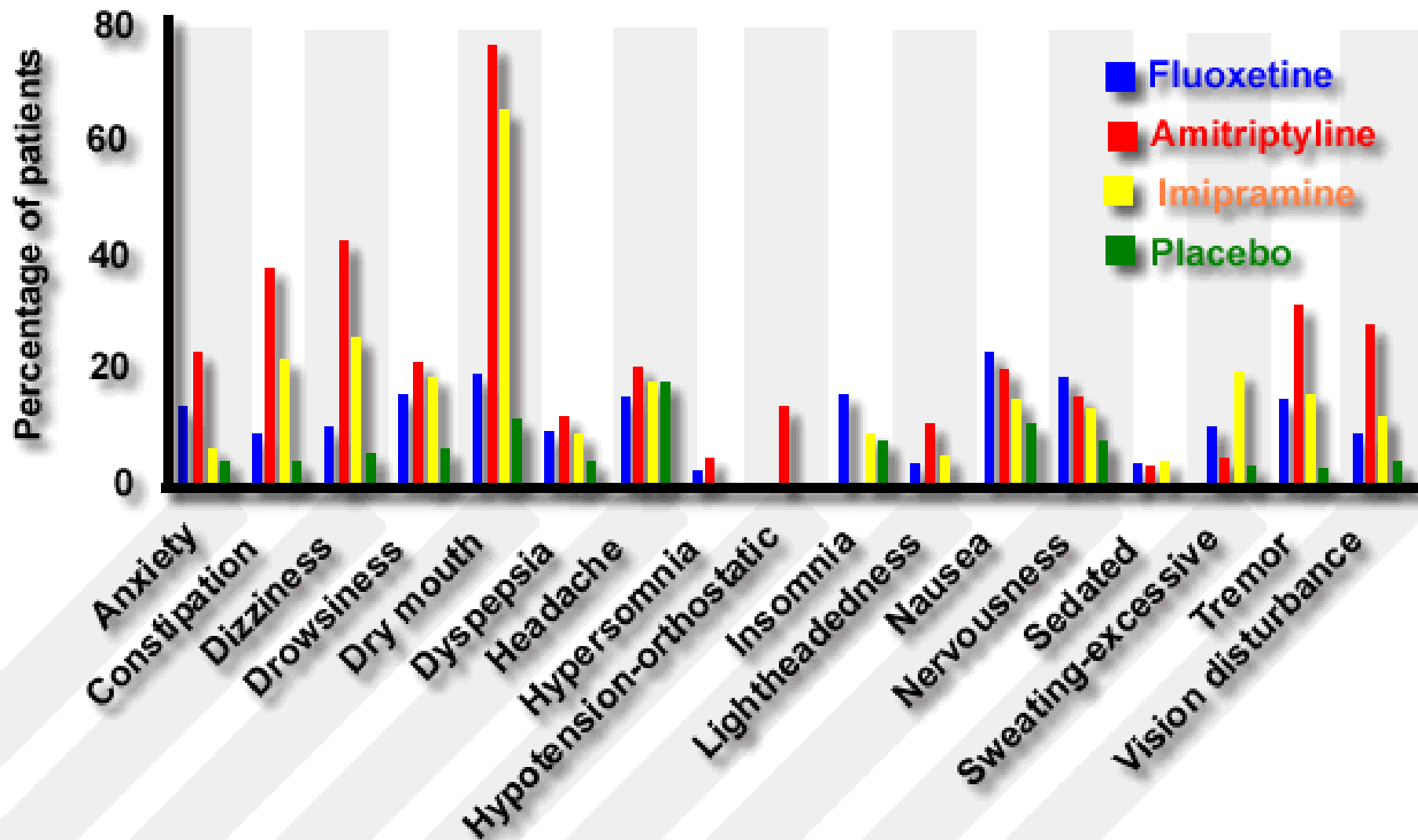
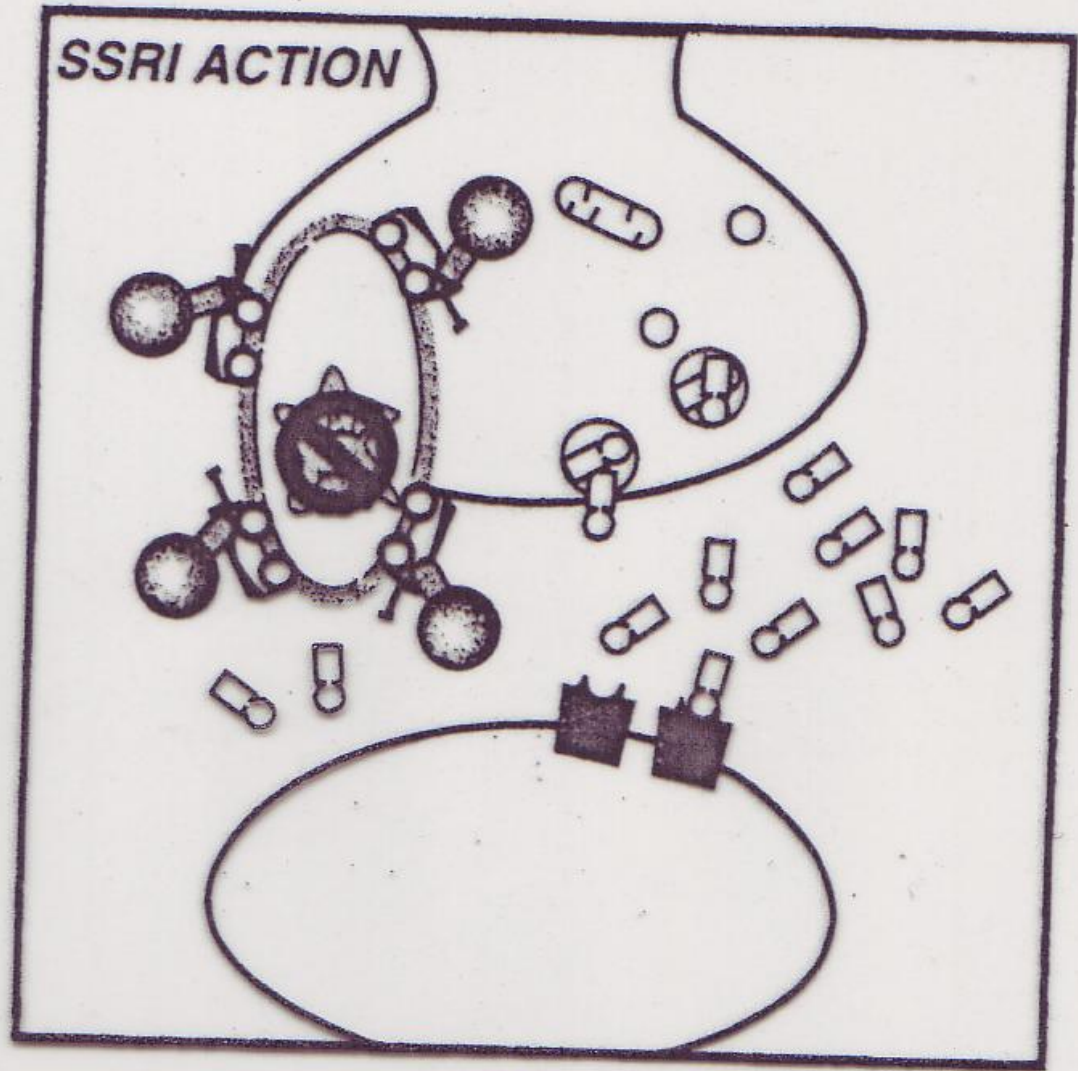


Table 5.1

There are five different SSRIs on the market

Serotonin selective re-uptake inhibitors (SSRI)

- Fluoxetine (Prozac)
- Sertraline (Zoloft)
- Paroxetine (Paxil)
- Fluvoxamine (Luvox/Faverin)
- Citalopram (Cipramil)



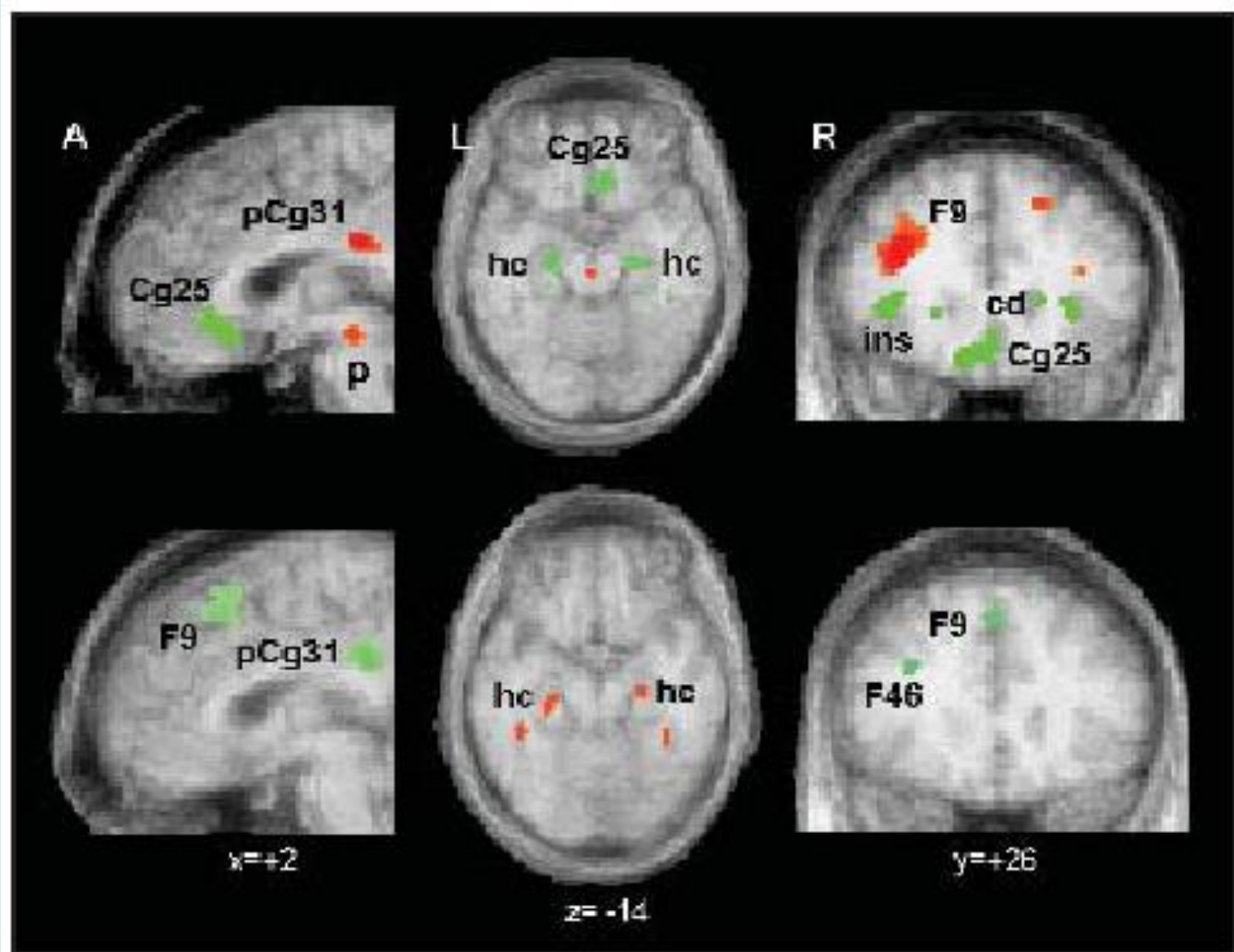
IRS deuxième génération

peuvent combiner un effet inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline avec éventuellement à haute dose un effet inhibiteur de la recapture de la dopamine suivant la dose prescrite

Ex: effexor (venlafaxine)

Panoplie d'antidépresseurs à disposition,

il est également possible de combiner des antidépresseurs pour amplifier l'action serotonergique avec un SSRT et un autre agent augmentant la sérotonine (agoniste de 5HT1A, substance favorisant la libération (feniluramine) etc. . .



Progress report. Compared to nonresponders (bottom), patients responding to Prozac (top) show increases (red) in activity in the cortex and decreases (green) in limbic areas.

Traitements

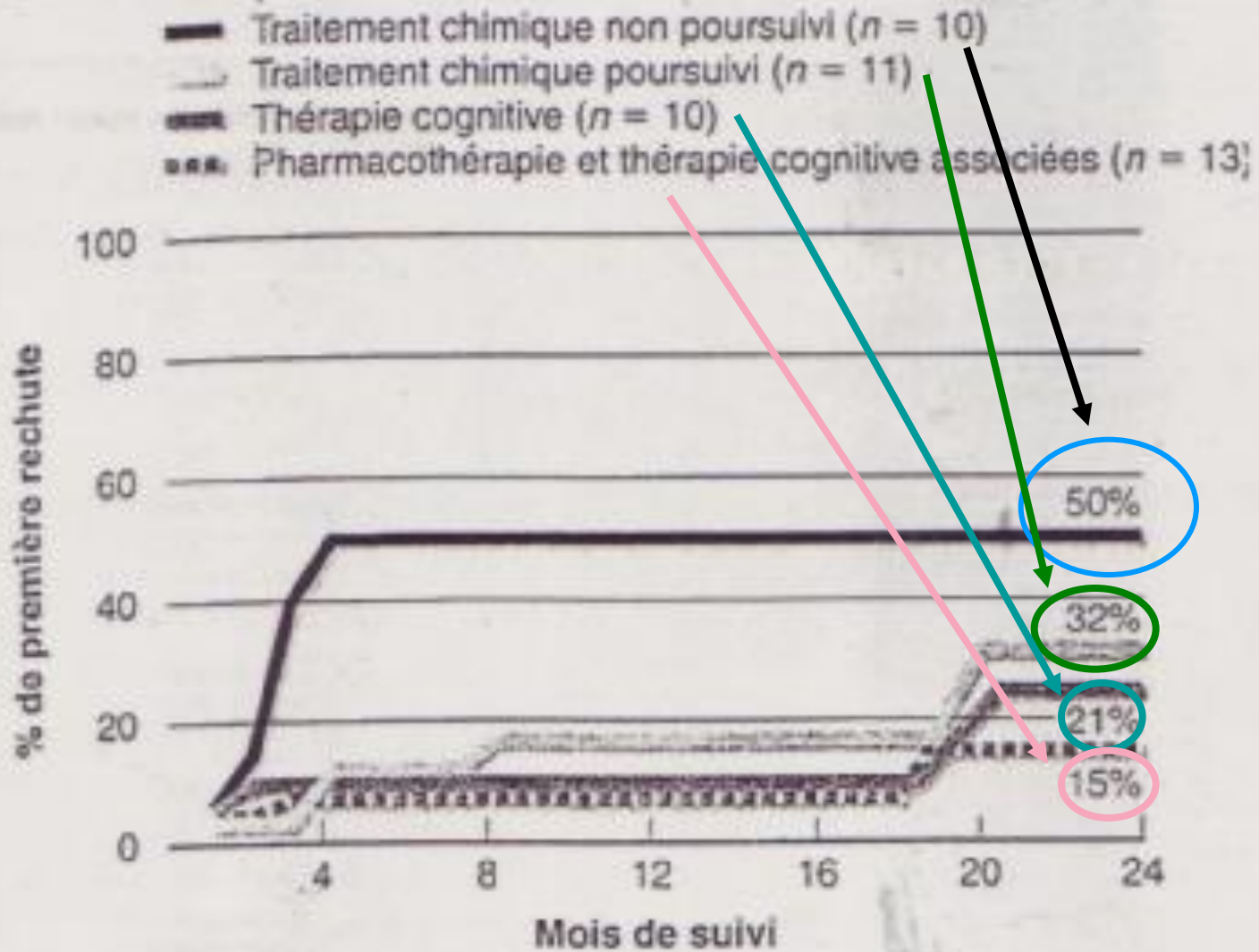
Il existe des traitements efficaces de la dépression .

Environ 50 % des patients souffrant de MDD présentent une rémission complète par les psychothérapies ou les médicaments,

30% voient leurs troubles partiellement soulagés .

20% ne répond pas d'emblée à ces traitements et il faut en expérimenter d'autres

(il n'existe pas vraiment de données sur les réussites des seconds traitements)



PSYCHOTHERAPIE

Treatments

Psychotherapeutic interventions (i.e., cognitive-behavioral therapy, interpersonal psychotherapy, behavioral therapy)

Advantages

Provides useful conceptual framework, diminishes stigma, high patient acceptance.

Providers of these specific forms of psychotherapy, which have proven efficacy in MDD, are somewhat limited; more commonly practiced forms of psychotherapy (i.e., psychodynamic, supportive) typically show marginal efficacy and little empirical data demonstrating improved symptoms.



"Always had difficulty expressing my anger. Even before the botox injections."

antidépresseurs

tricycliques et apparentés

ANAFRANYL ® clomipramine
DEFANYL ® amoxapine
ELAVIL ® , amitryptiline
LAROXYL® amitryptiline
LUDIOMIL ® maprotiline
PERTOFRAN ® désipramine
PROTHIADEN ® dosulépine
QUITAXON® doxépine
TOFRANIL ® imipramine

ISRS

DEROXAT ® paroxétine
FLOXYFRAL ® fluvoxamine
PROZAC ® fluoxétine
SEROPRAM ® citalopram
ZOLOFT ® sertraline

IMAO

non sélectifs

MARSILID ® iproniazide

sélectifs

HUMORYL ® toloxatone
MOCLAMINE ® moclobémide

ISRSNA

EFFEXOR ® venlafaxine
IXEL ® milnacipran

AUTRES

ATHYMIL ® miansérine
NORSET ® mirtazapine
STABLON ® tianeptine
VIVALAN ® viloxazine

Pratique de prescription

Le Millepertuis, herbe de la Saint Jean , Saint John's Worth

En Allemagne , considéré comme antidépresseur depuis 1988,
préféré au Prozac

efficace dans les dépressions modérées

En France, scepticisme

interactions médicamenteuses: accélère
l'élimination de certains médicaments
(anti-coagulant, contraceptif oraux...)

Le millepertuis est en vente libre en France



La sismothérapie ou électroconvulsivothérapie (ECT)

(le terme électrochoc est abandonné)

introduit en France dans le traitement des maladies mentales dans les années 40.

initialement convulsions motrices impressionnantes, à l'origine d'accidents traumatiques parfois graves.

Le traitement consiste à provoquer une crise comitiale généralisée au moyen d'un courant électrique à administration transcrânienne.

Plusieurs séances sont répétées et espacées dans le temps.

De nombreux travaux de bonne qualité (études comparatives randomisées) permettent de préciser l'efficacité, les indications actuelles de l'ECT et les modalités de sa réalisation.

Actuellement, une séance d'ECT est réalisée sous anesthésie générale et avec une curarisation pour limiter les effets secondaires.

curarisation (par myorelaxants): diminue les convulsions motrices

L'anesthésie brève (quelques minutes) évite l'angoisse du patient liée à la paralysie des muscles respiratoires engendrée par la curarisation.



Quand propose-t-on un traitement par ECT?

les épisodes thymiques aigus (dépression, manie) et dans les exacerbations symptomatiques schizophréniques

L'ECT peut être considéré comme un traitement de première intention lorsqu'il existe un risque vital à court terme ou lorsque l'état de santé d'un patient est incompatible avec l'utilisation d'une autre forme de thérapeutique

(risque suicidaire, dénutrition et déshydratation sévère).

en deuxième intention après l'échec d'un traitement pharmacologique de référence, aggravation de l'état du patient...

Efficacité curative à court terme démontrée sur les dépressions majeures (démontrée chez 85 à 90 % des patients, par des études prospectives en double insu comparant les résultats d'ECT réelles à des ECT simulées où le patient était anesthésié mais ne recevait pas de stimulus électrique)

Nécessité d'un traitement de consolidation s'impose puisque taux élevé (estimé dans la littérature entre 35 et 80 %) de rechutes dépressives dans l'année suivant la fin des séances d'ECT.

Le traitement de consolidation : traitement pharmacologique ou à des séances d'ECT dites de consolidation.

La mortalité (accident anesthésique ou autre cause) est comparable à celle liée à l'anesthésie générale pour les interventions chirurgicales mineures

Le taux de morbidité actuel est estimé à 1 accident pour 1 300 à 1 400 séances.

La morbidité consiste en:

laryngospasme, traumatisme dentaire, luxation ou fracture, défaillance circulatoire, état de mal épileptique, paralysie des nerfs périphériques, brûlure cutanée au point d'application des électrodes, apnée prolongée.

Des troubles immédiats (état confusionnel postcritique, amnésie transitoire, céphalées, nausées, douleurs musculaires) disparaissent en quelques minutes à quelques heures après la séance d'ECT.

L'ECT peut engendrer secondairement des troubles mnésiques le plus souvent transitoires.

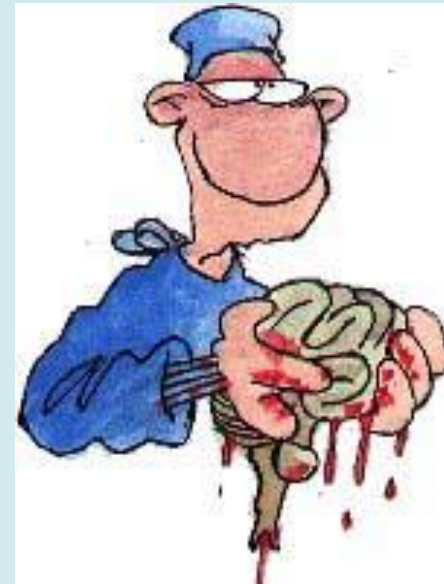
Protocole

- 1 Information et consentement du patient et/ou de son entourage
2. Consultation d'anesthésie
3. Équipement anesthésique du site de réalisation de l'ECT
4. Préparation à l'ECT
5. Mise en place des électrodes
6. Dosage du stimulus électrique
7. Monitoring de la crise comitiale
8. Nombre et rythme des séances
9. Traitement d'entretien

Psychochirurgie,

Tous les gestes médicaux au niveau cérébral qui vont permettre de modifier un comportement.

(lobotomie, qui consiste à enlever purement et simplement une partie du cerveau)

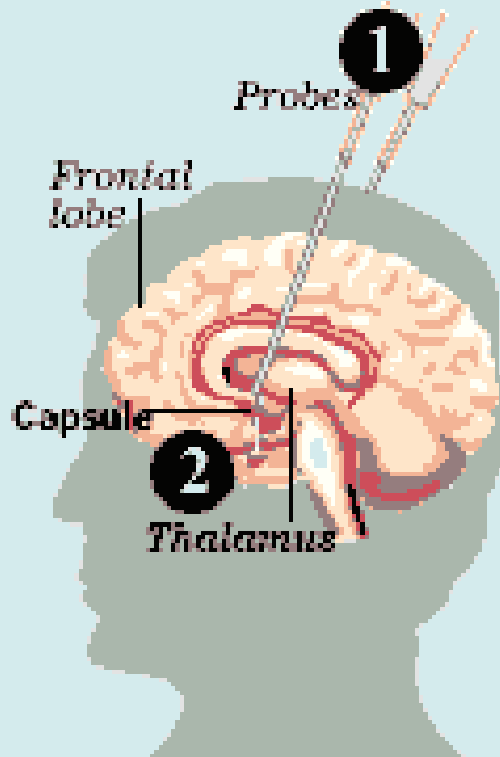


Lobotomy SZ

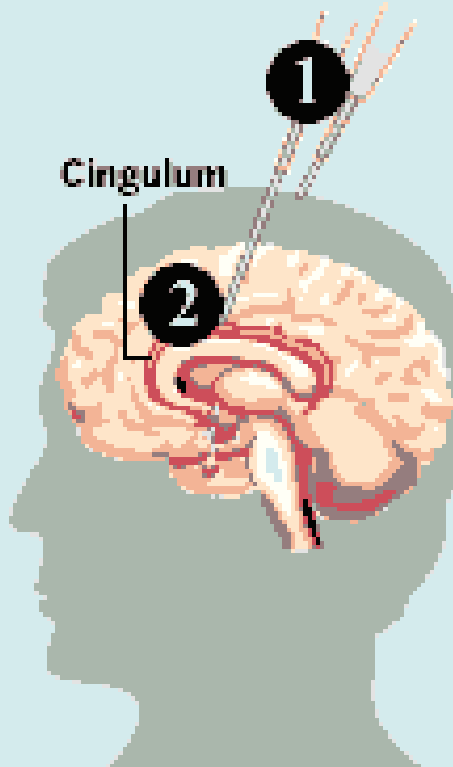
2002, le comité consultatif national d'éthique (CCNE) a rendu un avis favorable à l'utilisation de nouvelles avancées dans le domaine de la psychochirurgie.

Certains troubles psychiatriques sont réfractaires à tout traitement
Les nouvelles techniques de neurochirurgie, permettent une destruction très limitée de groupes de neurones (capsulotomie antérieure, cingulotomie,) qui donnent souvent de bons résultats.
Mais ces techniques gardent un aspect irréversible.

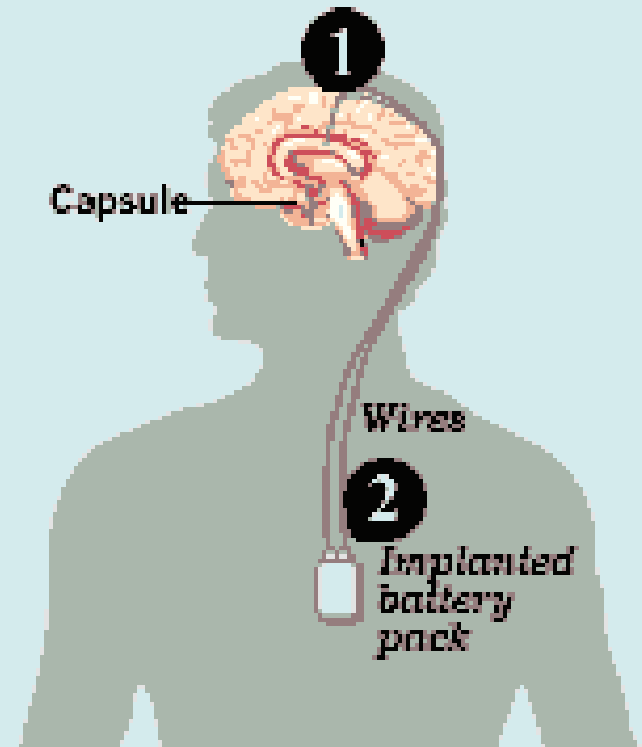
Capsulotomy



Cingulotomy



Deep brain stimulation



Capsulotomy

The surgeon inserts probes through the top of the skull and down into the capsule, which is deep in the brain near the thalamus. By leading the tips of the probes, the doctor can burn away small portions of tissue, each about the size of a raisin. The same surgery can also be done using external radiation.

Cingulotomy

Probes are inserted through the skull into the cingulum, a bundle of connections located near the capsule. The probes' tips are heated and tissue is burned, as the capsulotomy.
Pour les TOC

Neurostimulation cérébrale:

Introduction d'électrodes de très petite taille dans des groupements de neurones intervenant dans un contrôle particulier que l'on souhaite modifier.

Le malade ne ressent pas du tout ces stimulations.

Les électrodes une fois en place ne sont pas visibles.

Elles sont reliées par un fil conducteur, placé sous la peau, au stimulateur.

C'est en quelque sorte l'équivalent d'un pace-maker cardiaque!



There are few if any pain fibers in the vagus nerve
over 80% of the electrical signals applied to the vagus nerve in the neck are sent upwards to the brain
the stimulation lead may be attached to the vagus nerve in a surgical procedure which does not involve the brain and is not brain surgery

La neurostimulation possède de nombreux avantages.

Les stimulations peuvent être modifiées à tout moment à l'aide du boîtier, sans intervention.

technique réversible : on n'enlève aucune structure cérébrale.

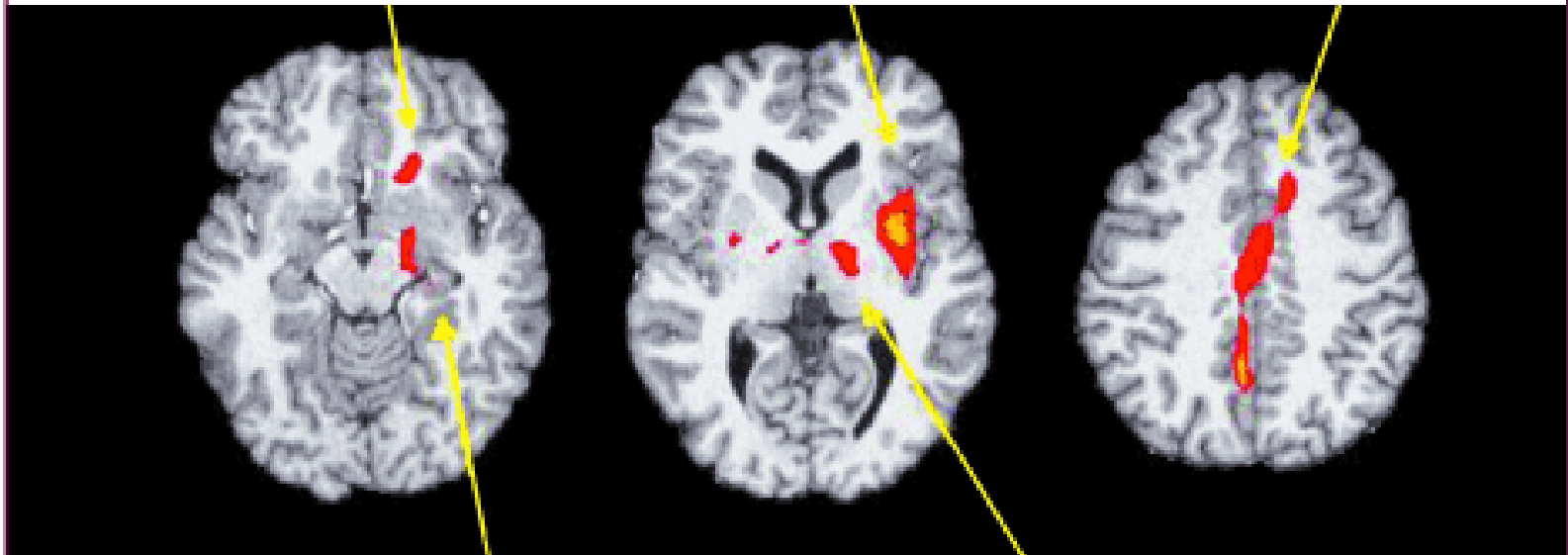
On peut ainsi stopper provisoirement le traitement en la stimulation et même de manière définitive en enlevant les électrodes.

Emotional/Limbic Brain Specificity With VNS Therapy

Orbitofrontal cortex

Left insula

Mid-cingulate gyrus



Left amygdala and hippocampus

Left thalamus

Positron emission tomography.

Xingbao Li,

6 patients for 3 months of VNS Therapy compared with baseline.

Les techniques de neurostimulation sont déjà utilisées dans la maladie de Parkinson, pour notamment réduire les tremblements.

CCNE: indication essentielle les troubles obsessionnels compulsifs (TOC).

Le CCNE évoque d'autres applications possibles (dépressions graves résistantes au traitement, psychoses schizophréniques résistantes au traitement...), mais émet pour l'instant des réserves, en l'absence d'études complémentaires.

.

Toute demande de traitement devrait devant un comité de contrôle mis en place spécialement. De plus, l'acceptation du traitement par le malade reste essentielle. Or c'est un des problèmes majeurs dans de nombreux troubles psychiatrique

Les troubles bipolaires

Forment avec les troubles unipolaires l'ensemble des dérèglements de l'humeur,

Il s'agit d'un trouble dans lequel des phases maniaques d'excitation alternent avec des phases dépressives

A) CARACTÈRES DE LA PHASE DÉPRESSIVE

- État de tristesse et de désintérêt général.
- Troubles de l'appétit et du sommeil (insomnies ou excès de sommeil).
- Pessimisme et retrait social.
- Perte d'énergie et fatigue.
- Baisse de la concentration et prise de décisions difficile.
- Pensées morbides, voire suicidaires.
- Troubles digestifs (ulcères).
- Autres troubles physiques (oppressions respiratoires, problèmes cutanés).
- Perte du plaisir et, plus généralement, perte d'intérêt.
- Sentiment de culpabilité et de honte, dévalorisation de soi.

B) CARACTÈRES DE LA PHASE D'EXALTATION OU MANIAQUE

- Euphorie.
- Très peu de sommeil (en générale diminution matinale du besoin).
- Débit accéléré de la parole, logorrhée.
- Accélération des pensées et des actions, projets sans limite.
- Grande énergie, activités inhabituelles, comportement désinhibé.
- Dépenses inconsidérées d'argent.
- Sentiment de pouvoir, de puissance, de grandeur.
- Hyperactivité sexuelle.
- État distrait, fuite des idées.
- Troubles du jugement.
- Irritabilité avec une tendance agressive.
- Délire et hallucinations.

Touche 1% de la population, aussi bien homme que femme,

âge moyen d'apparition 30 ans,

caractère héréditaire

Il existe plusieurs types de manie

L'hypomanie, hyperactivité physique et psychique parfois féconde et une insomnie

Manie délirante (mégalomanie mécanismes imaginatifs) aussi idées hypocondriaques ou de persécution

Manie confuse (sujet âgé)

Manie furieuse (dangerosité pour le patient et autrui)

Manie atypique (associée à schizophrénie)

Les troubles bipolaires se répartissent en trois sous-groupes : les troubles bipolaires de type I, II et III.

Le trouble bipolaire de type I regroupe des patients aux antécédents de **manie avec hospitalisation**, et de dépression avec ou sans hospitalisation nécessaire.

Le trouble bipolaire de type II regroupe des patients aux antécédents d'hypomanie ou de manie modérée n'ayant pas nécessité d'hospitalisation, et de **dépression ayant conduit à une hospitalisation**.

Le trouble bipolaire de type III regroupe des patients aux antécédents de dépression et d'histoire familiale de manie ou de manie pharmacologique.

Début brutal ou progressif.

Insomnie est un critère important dans les idées maniaques.

Non traité, l'épisode évolue pendant environ 4 mois.

Traité il évolue pendant 1 mois.

Après un premier épisode maniaque, un patient sur deux rechute dans les deux ans.

Dans moins de 10%, l'épisode restera isolé

Sont de bon pronostic: une courte durée de l'épisode maniaque, âge de début tardif, absence d'idées suicidaires et de pathologies mentales ou médicales associées.

Mauvais pronostic appartenance au sexe masculin, désinsertion sociale, caractéristiques psychotiques.

Devant des épisodes maniaques, urgence thérapeutique, hospitalisation en milieu spécialisé doit être considérée (agitation vols exhibitionnisme, achats pathologiques démarches intempestives...)

Eventuellement hospitalisation forcée, la personne ne se rend pas toujours compte de son état et de la dangerosité de celui-ci et résiste aux efforts de traitement

Le traitement au Lithium

Le psychiatre australien John Cade

recherche substances psychoactives dans l'urine de patients maniaques.

injecte l'urine de patients à des cochons d'inde pour voir si cela avait un effet sur leur comportement

**l'acide urique se dissout mal
utilise de l'urate de Lithium**

effet calmant sur les cochons d'inde .

**Autres sels de Lithium ont tous cet effet donc
c'était le Lithium qui était responsable.**

Cet effet s'est aussi produit chez les patients maniaques

Le Lithium est un élément chimique proche du sodium et du potassium.

largement répandu dans la nature,
Dans l'organisme humain en très petites quantités.

Prescrit sous forme de sels (carbonate, sulfate, acétate de lithium) ;
essentiellement pour la prévention des rechutes des troubles de l'humeur,

le Lithium réduit les rechutes dans environ 50% des cas par rapport à un placebo.

L'effet complet du traitement n'est observé qu'après 6 à 12 mois de traitement

Il faut tenir compte des variations interindividuelles (la fréquence et la gravité des crises sont variables d'un patient à l'autre)pour juger de l'efficacité du lithium

(une personne connaissant une rechute tous les trois ans sous lithium bénéficie d'un traitement utile et efficace si elle présentait des rechutes plus fréquentes ou plus graves avant le traitement

Une étude anglaise montre que sur une période de 18 ans, 50% des personnes traitées au Lithium présente une rémission complète, 40% une réponse partielle, 10% une absence de réponse au traitement d'autres molécules sont disponibles.

Le Lithium agit sur les neurones de différentes façons.

- cation monovalent passant librement à travers les canaux sodium.
- interfère avec le turnover du phosphatidylinositol, un messenger important généré en réponse à l'activité des protéines G couplées aux récepteurs de certains neurotransmetteurs;
- interfère aussi avec l'adenylcyclase une enzyme importante pour la génération d'un autre second messenger, l'AMPcyclique
- interfère également avec une enzyme intervenant dans le métabolisme du glycogène (glycogen synthase kinase) qui est important dans le métabolisme énergétique.

Toutefois le mode d'action reste controversé:

- a) sur les électrolytes car le Li est très proche du Na;
- b) sur les neurotransmetteurs (NA, DA);
- e) sur les seconds messagers.

Il existe des risques d'intoxication donc il faut surveiller les taux de Lithium dans le sang.

Il y a des effets secondaires: tremblements des mains, prise de poids chez 10 à 15% des patients, augmentation du volume des urines, de la soif, réduction de la créativité, hypothyroïdie, psoriasis

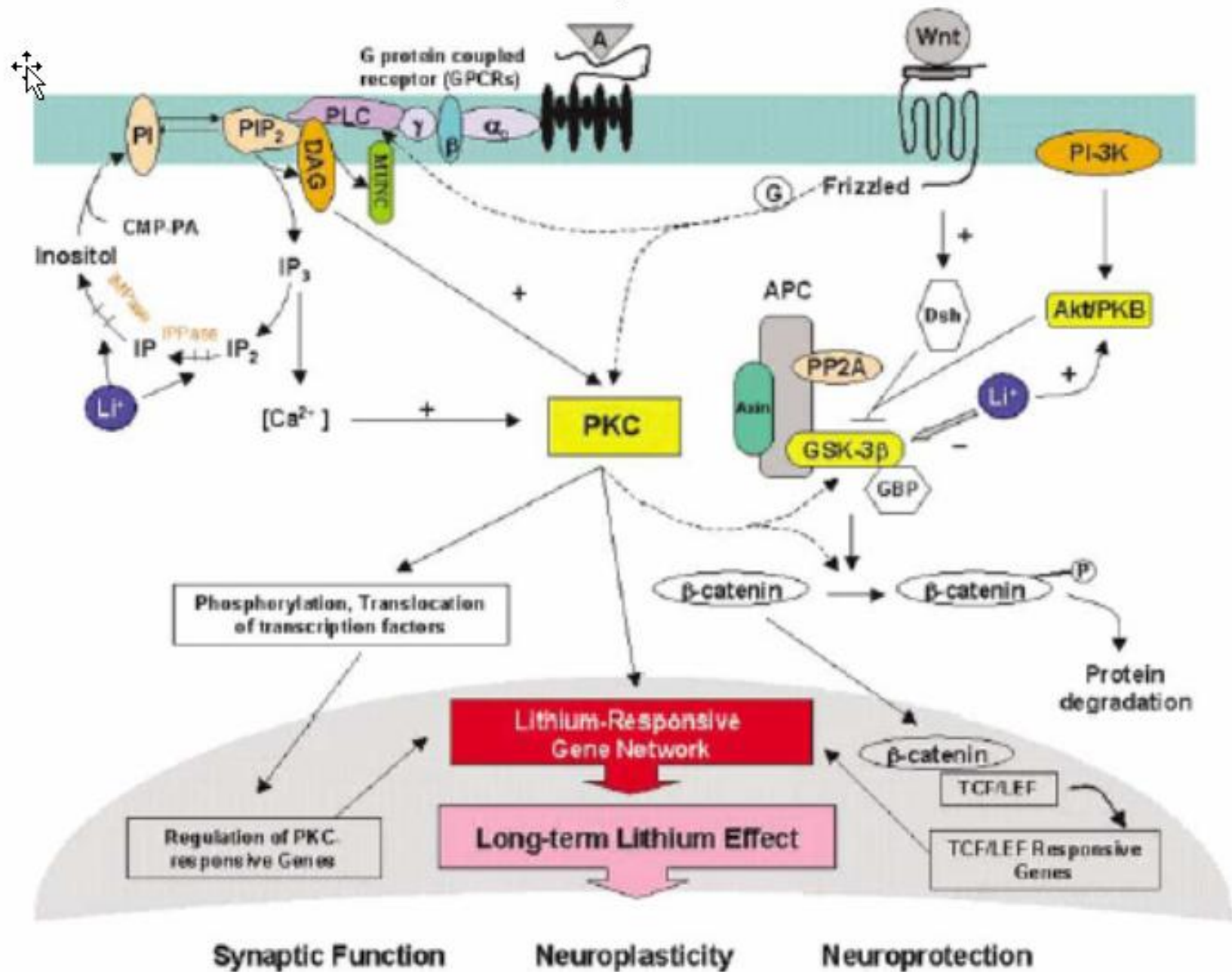
Il n'y a pas de dépendance au lithium

L'acide valproïque, un anticonvulsivant possède aussi des propriétés stabilisatrices de l'humeur.

(+ propriétés antimigraineuse, analgésique, anxiolytique)

l'acide valproïque est particulièrement utile chez les patients n'ayant pas répondu au lithium, ou qui manifestent une réponse partielle ou qui présentent des états mixtes ou des cycles rapides.

Son profil d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses lui confère des avantages notables comparativement aux autres thymorégulateurs.



Indications	sels de lithium	carbamazépine	valpromide	observations
Traitement préventif de la P.M.D.	+++	++	++	
Traitement curatif de l'épisode maniaque en monothérapie	++	+		
Traitement curatif de l'épisode maniaque en association à un neuroleptique	++	+	+	potentialisation de la toxicité réciproque des produits
Traitement adjuvant de l'épisode dépressif majeur	++	+	+	lithium sans effet antidépresseur en monothérapie
Traitement préventif et curatif des troubles de l'humeur récurrents	++	++	++	
Traitement préventif et curatif des troubles schizoaffectifs et des schizophrénies dysthymiques	++	+	+	
Troubles du caractère, irritabilité, impulsivité, déséquilibres psychiques	+	++	++	
Alcoolisme chronique associé à un trouble cyclique de l'humeur	++	+	+	

Indications préférentielles des divers thymorégulateurs

PMD= psychose maniaco-dépressive

PHARMACOLOGIE

L'acide valproïque agit sur la transmission médiée par le GABA

Le mécanisme d'action exact de l'acide valproïque n'est pas entièrement élucidé mais les activités suivantes semblent être à l'origine de ces diverses propriétés pharmacologiques:

- Augmentation du GABA dans le SNC
- Diminution de la neurotransmission médiée par des acides aminés excitateurs (acides hydroxybutyrique, aspartique et glutamique)
- Stabilisation des membranes neuronales via une modulation de la transmission du Na et du K qui bloque les décharges neuronales répétitives (effet « anti-kindling »);
- Diminution de la transmission dopaminergique
- Augmentation du tryptophane et du 5-HIAA (acide 5-hydroxyindoleacétique) dans le SNC.